

# Charakterisierung Donor- toleranter Aldolasen für die Synthese neuartiger Desoxyzucker



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor rerum naturalium (Dr. rer.nat.)

genehmigte  
**Dissertation**

vorgelegt von  
**Dipl.-Chem. Deniz Güçlü**  
aus Wasserlos

Referent:  
Korreferenten:

Prof. Dr. Wolf-Dieter Fessner  
Prof. Dr. Katja Schmitz

Tag der Einreichung: 02. Juni 2015  
Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 2015

Darmstadt 2015

**D17**

---

Die experimentellen Arbeiten für die vorliegende Dissertation wurden unter der Leitung von Prof. Dr. W.-D. Fessner am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der TU-Darmstadt im Zeitraum von September 2009 bis August 2014 durchgeführt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

- [1] D. Güclü, M. Rale, W.-D. Fessner, „*Modular Synthesis of Dihydroxyacetone Monoalkylethers and Isosteric 1-Hydroxy-2-alkanones*“, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2960.

---

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. Wolf-Dieter Fessner**, für die interessante Themenstellung und die Betreuung meiner Arbeit. Die Diskussionen und seine fördernde Art haben mich stets motiviert.

Ein großer Dank geht auch an alle meine ehemaligen Laborkollegen: Dr. Madhura Rale, Dipl.-Chem. Thomas Scheidt, Dr.-Ing. Ning He, Dipl.-Ing. Mark Schnellbacher, Dipl.-Biochem. Sebastian Junker, Dipl.-Ing. Eva Heilig, Dipl.-Biochem. Steffen Kühl, Dr. Dong Yi, Dr. Titu Devamani, Bettina Harnischfeger, Michael Kickstein und Hans-Michael Orfgen sowie an die gute Seele unseres Arbeitskreises Serbet Pinar-Safi, für die nie endende Hilfe bei allen Problemen und das stets offene Ohr.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. Anne K. Samland und Prof. Dr. Georg A. Sprenger für die Bereitstellung der verschiedenen TalB-Varianten und die stets interessante Kommunikation der Thematik.

Meinem Laborkollegen Dipl.-Ing. Dirk Heyl danke ich von Herzen für die tollen fünf Jahre in Labor 305! Ohne dich wär's nix geworden...

A special thanks goes to Prof. Dr. Pere Clapés and Dr. Anna Szekrenyi: I had a bless at your place and will never forget our great time, laughther and smile - always in my heart.

Außerdem danke ich all jenen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre: Herrn PD Dr. Reinhard Meusinger, Herrn Karl-Otto Runzheimer und Frau Karin Jungk vom NMR-Labor sowie bei Frau Christiane Rudolph und bei Frau Gül Sahinalp für die Aufnahme der Massenspektren.

Ebenso danke ich meinen Schwiegereltern Claudia und Peter sowie Oma Evi für die schönen Stunden im Finkenweg.

Meinem Ehemann Vasco, meinen Eltern Liane und Saffet und meiner Schwester Canan gilt mein allergrößter Dank für die nie endene Unterstützung und aufbauenden Worte während meiner gesamten Studienzeit und der Promotion.

---

***And still, after all this time, the Sun has never said to the Earth, „You owe me“. Look what happens with a love like that. It lights up the whole sky. - Hafiz***

**-Für Vasco & meine Familie-**



---

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis	5
<b>1. Einleitung</b>	<b>11</b>
1.1 Katalysierte asymmetrische Aldolreaktion	11
1.1.1 Methodik	11
1.1.2 $\alpha$ -Hydroxyketone	14
1.2 Enzymatische Aldolreaktion	26
1.2.1 Transaldolase B (TalB)	30
1.2.2 Fructose-6-phosphat-Aldolase (FSA)	32
1.2.3 Vergleich der Transaldolase B mit der Fructose-6-phosphat-Aldolase	34
1.3 Kohlenhydrate – Mono- und Disaccharide	37
1.3.1 Desoxyzucker	38
<b>2. Aufgabenstellung und Ausgangssituation</b>	<b>44</b>
<b>3. Allgemeiner Teil</b>	<b>46</b>
3.1 Chemische Synthese verschiedener $\alpha$ -Hydroxyketone als Donor-Substrate	46
3.1.1. Synthese linearer und verzweigter 1-Hydroxy-2-alkanone	48
3.1.2 Dihydroxyaceton- und Hydroxyaceton-Derivate	69
3.1.3 Alkohol-Derivate	91
3.1.4 Halohydroxyacetone	95
3.1.5 Weitere $\alpha$ -Hydroxyketon-Derivate	102
3.2 Aldehyde	106
3.3 Enzymatische Synthese von Desoxyzuckern	109
3.4 Stabilität von TalB-Varianten und FSA	123
3.5 NMR-spektroskopisches Konkurrenz-Experiment zur Bestimmung der relativen Kinetik von 1-Hydroxy-2-pentanone und 1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on	126
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>130</b>
4.1 Chemische Synthese linearer und verzweigter $\alpha$ -Hydroxyketone	130
4.2 Synthese linearer und verzweigter Dihydroxyaceton-Monoether	133
4.3 Enzymatische Synthese neuartiger Desoxyzucker und –Derivate	135
<b>5. Experimenteller Teil</b>	<b>138</b>
5.1 Geräte und Reagenzien	138
5.2. Allgemein Arbeitsvorschriften (AAV)	140
5.3 Präparative Synthesen	143
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>213</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Å	Ångström
Abb.	Abbildung
abs.	absolut (wasserfrei)
Ac	Aceton
AcOH	Essigsäure
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Äq.	Äquivalent
Ar	Argon
Bn	Benzyl
br	verbreitertes Signal
Br <sub>2</sub>	Brom
<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> SnH	Tri- <i>n</i> -butylzinnhydrid
<i>c</i>	Konzentration
Celite	Kieselgur
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitril
COSY	correlation spectroscopy
Cy	Cyclohexan
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DCM*	Dichlormethan <sub>abs.</sub> , über P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> getrocknet

---

DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DHA	Dihydroxyacetone
DHAP	Dihydroxyacetonephosphat
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	N,N'-Dimethylformamid
DMK	Dimethylketon, Propanon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNP	2,4-Dinitrophenol
$\delta$	chemische Verschiebung
$\Delta T$	zum Sieden erhitzen
EA	Ethylacetat
EBTBr	3-Ethyl-benzothiazoliumbromid
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronensprayionisation
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
Et <sub>2</sub> O*	Diethylether <sub>abs.</sub> , über Na / Benzophenon getrocknet
EtOH	Ethanol
EtOH*	Ethanol, über Na getrocknet
FruA	D-Fructose-1,6-bisphosphat Aldolase
FSA	Fructose 6-phosphat aldolase
FucA	L-Fuculose-1-phosphat Aldolase
ges.	gesättigt
ggf.	gegebenfalls
GlyGly	Glycyl-Glycin

---

h	Stunde(n)
H <sub>2</sub> O	Wasser, VE
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Schwefelsäure
HCl <sub>konz.</sub>	Salzsäure, 37%ig
HMBC	heteronuclear multiple quantum bond correlation
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
HSQC	heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
HSAB	hard and soft acids and bases
HV	Hochvakuum
I <sub>2</sub>	Iod
IBX	1-Hydroxy-1λ <sup>5</sup> ,2-benziodoxol-1,3-dion
i. Vak.	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kaliumcarbonat
kDa	Kilodalton
KHF <sub>2</sub>	Kaliumhydrogendifluorid
KMnO <sub>4</sub>	Kaliumpermanganat
KOH	Kaliumhydroxid
konz.	konzentriert
KO <sup>t</sup> Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
KRED	Ketoreduktase
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiAlH <sub>4</sub>	Lithiumaluminiumhydrid
Lgs.	Lösung

---

LiOH	Lithiumhydroxid
M	Molar, mol L <sup>-1</sup>
<i>m</i>	Multipllett
m	Milli
Me	Methyl
Mel	Methyliodid
MEK	Methylethylketon, Butanon
MeLi	Methylolithium, 1.6 M Lsg. in Et <sub>2</sub> O
MeOH	Methanol
MeOH*	Methanol <sub>abs.</sub> , über Na getrocknet
MeOTrCl	4-Methoxytriphenylchlormethan
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
min.	Minute(n)
mM	Millimolar, mmol / L
MMT(Cl)	Monomethoxytriphenyl(chlorid)
MnO <sub>2</sub>	Mangan(II)oxid, aktiviert
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Na	Natrium
NaSMe	Natriummethanthiolat
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	Natriumsulfit
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Natriumsulfat
NaBH <sub>4</sub>	Natriumborhydrid
NaCl	Natriumchlorid
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Natriumcarbonat
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
NaOCl	Natriumhypochlorit

---

NaOH	Natriumhydroxid
NaOMe	Natriummethanolat
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NH <sub>4</sub> Cl	Ammoniumchlorid
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OH	Hydroxyl
Oxon <sup>®</sup>	Kalium-peroxymonosulfat
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Phosphorpentoxid
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Palladium(II)acetat
PE	Petroleumether
PFA	Paraformaldehyd
pH	Wasserstoffionen-Exponent
Ph	Phenyl
PhMe	Toluol
PPP	Pentose-Phosphat-Weg
PS-C-Lipase	Amano Lipase PS-C I (immobilisiert auf Keramik)
R <sub>f</sub>	Rückhaltefaktor (Dünnschichtchromatographie)
RhuA	L-Rhamnulose-1-phosphat Aldolase
RT	Raumtemperatur
RuCl <sub>3</sub>	Ruthenium(III)chloride
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett

---

TagA	D-Tagatose-1,6-bisphosphat Aldolase
TalB	Transaldolase B aus <i>E. coli</i>
TBABr	Tetrabutylammoniumbromid
TBTO	Hexabutyldistannoxan
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THF*	Tetrahydrofuran <sub>abs.</sub> über Na / Benzophenon getrocknet
TrCl	Tritylchlorid
TMABr	Tetramethylammoniumbromid
TPP	Triphenylphosphin
Vol	Volumen
w / w	weight to weight

# 1 Einleitung

## 1.1 Katalysierte asymmetrische Aldolreaktion

### 1.1.1 Methodik

Die Aldolreaktion ist eine der wichtigsten Methoden, um Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu knüpfen. Sie stellt für die synthetische organische Chemie einen Meilenstein in der Synthese enantiomerenreiner, multifunktionaler Komponenten dar. Abbildung 1 zeigt schematisch die wichtigsten Stationen der Aldolreaktion.<sup>[1]</sup>

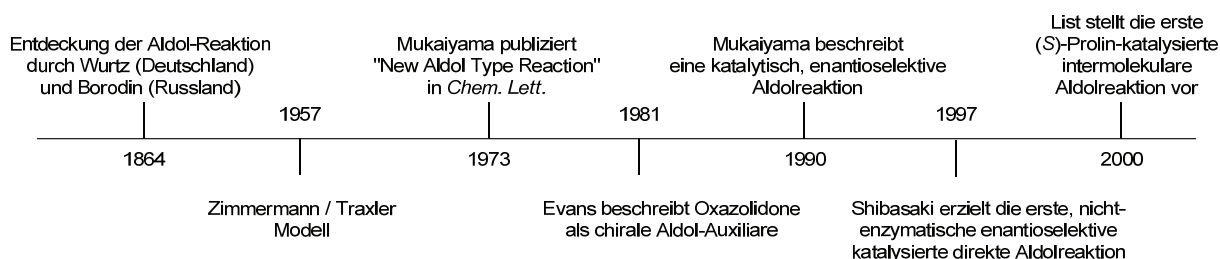


Abb. 1: Die wichtigsten Stationen im „Aldol-Zeitplan“.

Die Kontrolle der relativen und absoluten Konfiguration der zwei neugebildeten Stereozentren kann durch die Verwendung chiraler Ausgangsverbindungen (chirale Aldehyde) oder Hilfsreagentien (chirale Auxiliare) erzielt werden (Abb.2). Die Verwendung dieser Hilfsreagentien erfordert allerdings zusätzliche Syntheseschritte, wie die Einführung und Abspaltung des chiralen Auxiliars.<sup>[2]</sup>

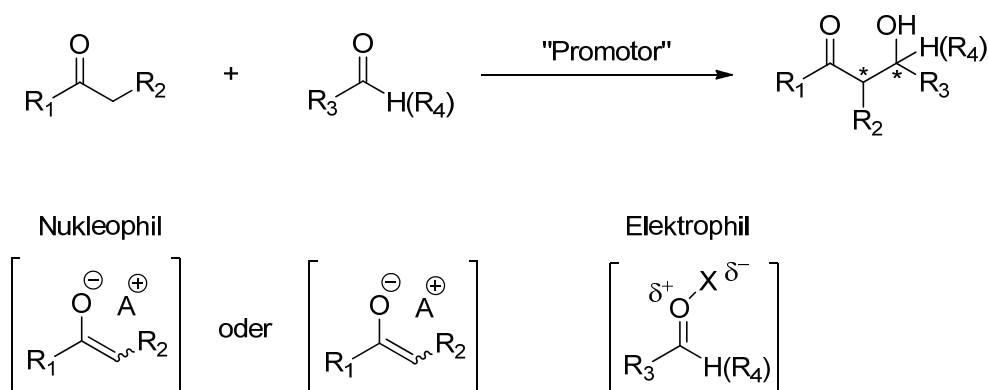


Abb. 2: Aldolreaktion mit nukleophiler und elektrophiler Komponente. Promotor = chiraler Katalysator (chirale Lewis-Säure oder –Base), biochemischer Katalysator (Aldolase, katalytischer Antikörper).<sup>[3]</sup>



Heute kennt man eine Vielzahl von diastereoselektiven und enantioselektiven Aldolreaktionen, die auf der Verwendung chiraler Enolate oder Aldehyde, stöchiometrischen Mengen an chiralen Auxiliaren oder auf metall- und organokatalytischen Prozessen beruhen. 1981 entwickelte Evans *et al.* das erste chirale Auxiliar, basierend auf der Oxazolidin-2-on-Struktur (Abb. 3).<sup>[4]</sup>

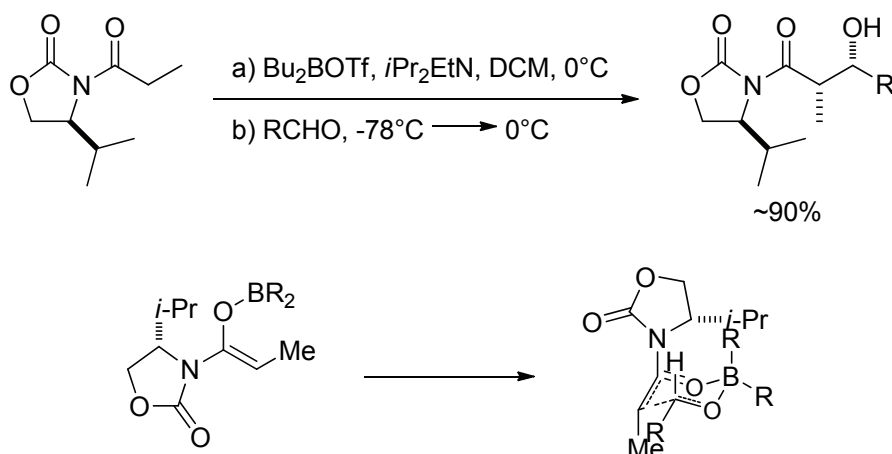
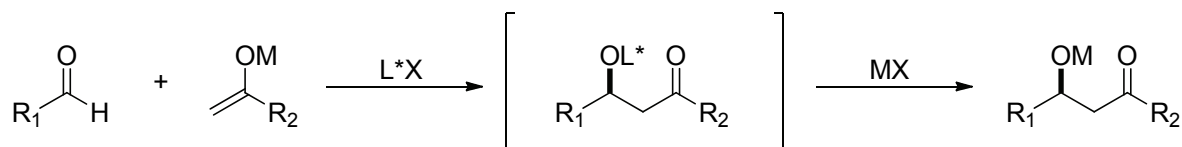


Abb. 3: Bor-vermittelte Aldolreaktion von *N*-Acyl-2-oxazolidinon mit verschiedenen Aldehyden ( $\text{R}=\text{Alkyl}$ ,  $\text{Aryl}$ ). Der Angriff erfolgt von der *Re*-Seite, dies bewirkt eine Minimierung der Dipol-Wechselwirkungen, das *syn*-Produkt wird bevorzugt gebildet.

Bislang gibt es einige Modifikationen des Evans-Auxiliars:

- Heathcock entwickelte „non-Evans“ *syn*- oder *anti*-Aldolreaktion<sup>[5]</sup>
- Crimmins's Titan-basiertes Auxiliar<sup>[6]</sup>
- Oppolzers Sultam<sup>[7]</sup>
- Abikos und Masamunes Norephedrin-basiertes Auxiliar<sup>[8]</sup>
- Masamune und Reetz beschreiben chirale Borenolate<sup>[9]</sup>

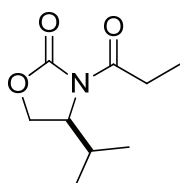
Als eine der bekanntesten Aldolreaktionen gilt die Mukaiyama-Reaktion (Abb. 4).<sup>[1a]</sup>



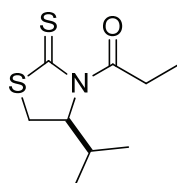
L\* = chirale Lewis-Säure  
M = Metall

Abb. 4: Aldolreaktion nach Mukaiyama.<sup>[2,10]</sup>

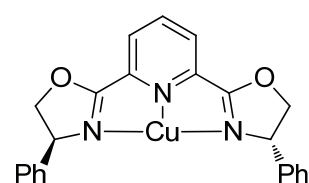
Die katalytische Aktivierung des Akzeptoraldehyds erfolgt hierbei durch die chirale Lewis-Säure (L\*), wobei die ersten erfolgreich katalysierten asymmetrischen Mukaiyama-Reaktionen mit Zinn(II)-Komplexen durchgeführt wurden.<sup>[11]</sup> Spätere Komplexsysteme mit Titan(IV)-<sup>[12]</sup>, Kupfer(II)-<sup>[13]</sup>, Bor-<sup>[14]</sup>, Gold- oder Silber<sup>[15]</sup> zeigen verbesserte Stereoselektivitäten (Abb. 5).



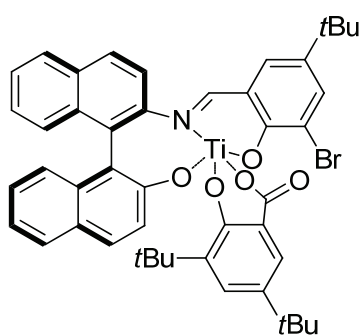
Evans Auxiliar



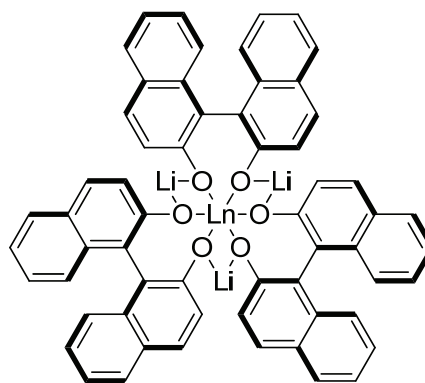
Crimmins's Modifikation



Cu(II)-Komplex "pybox"



Carreira-Katalysator



LLB-Katalysator

Abb. 5: Ausgewählte Katalysatorsysteme.<sup>[2]</sup>

### 1.1.2 $\alpha$ -Hydroxyketone

Die asymmetrische Synthese zur Herstellung von  $\alpha$ -heterofunktionalisierten Carbonylkomponenten ist von großem Interesse, im Besonderen der direkte Zugang enantiomerenreiner  $\alpha$ -Hydroxyketone mit ihrem zahlreichen Vorkommen in Naturstoffen, Feinchemikalien, Pharmazeutika wie auch als Bausteine für Makromoleküle.<sup>[16]</sup> Enantiomerenreine  $\alpha$ -Hydroxyketone spielen besonders in der Pharmaindustrie eine große Rolle, man findet sie beispielsweise in Antidepressiva<sup>[17]</sup>, in selektiven Inhibitoren der Amyloid- $\beta$ -Protein-Produktion (Alzheimer-Behandlung)<sup>[18]</sup>, in Farnesyltransferase-Inhibitoren (Kurasoin A und B)<sup>[19]</sup> oder in Antitumor-Antibiotika (Olivomycin A und Chromomycin A<sub>3</sub>)<sup>[20]</sup>, (Abb. 6).

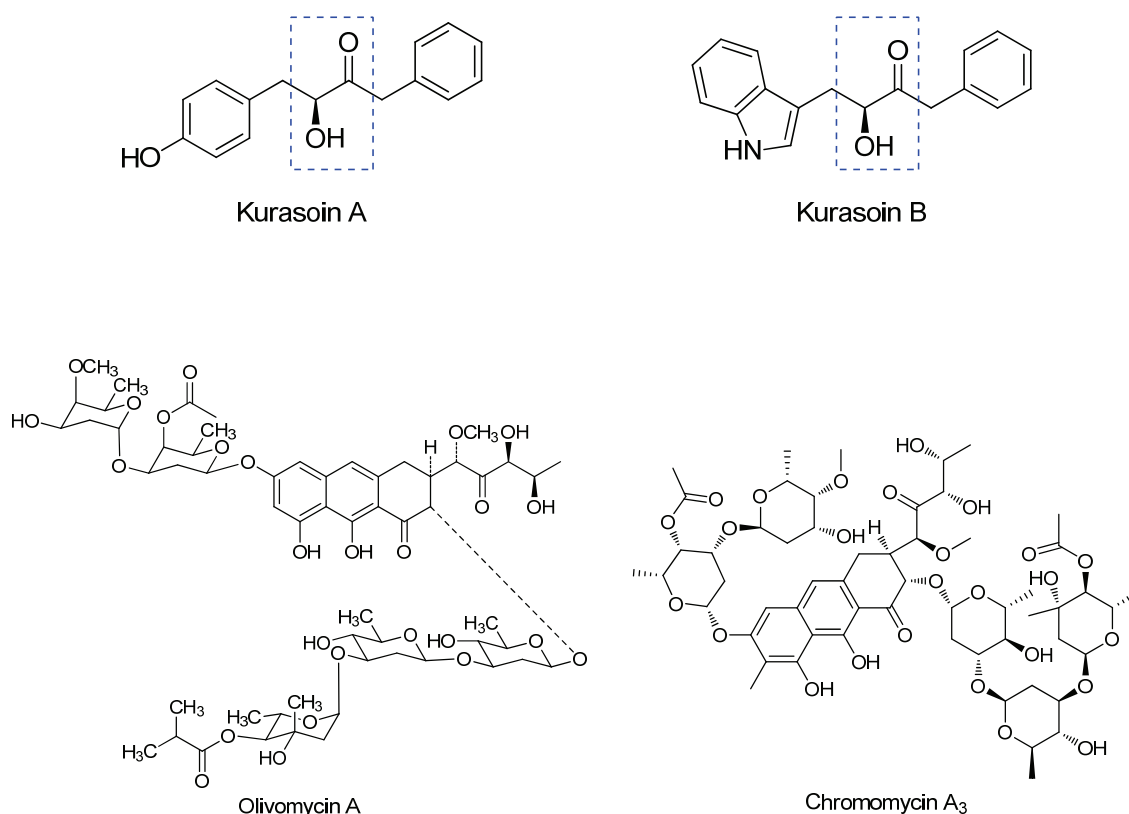


Abb. 6: Prominente Beispiele von Vertretern mit  $\alpha$ -Hydroxyketon-Einheit: die Farnesyltransferase-Inhibitoren Kurasoin A und B und die Antitumor-Antibiotika Olivomycin A und Chromomycin A<sub>3</sub>.

Ebenfalls findet sich das Strukturmotiv von  $\alpha$ -Hydroxyketonen in derivatisierter Form in weiteren wichtigen Verbindungen wie z.B. Aminoalkoholen oder Diolen wieder (Abb. 7).<sup>[21]</sup>

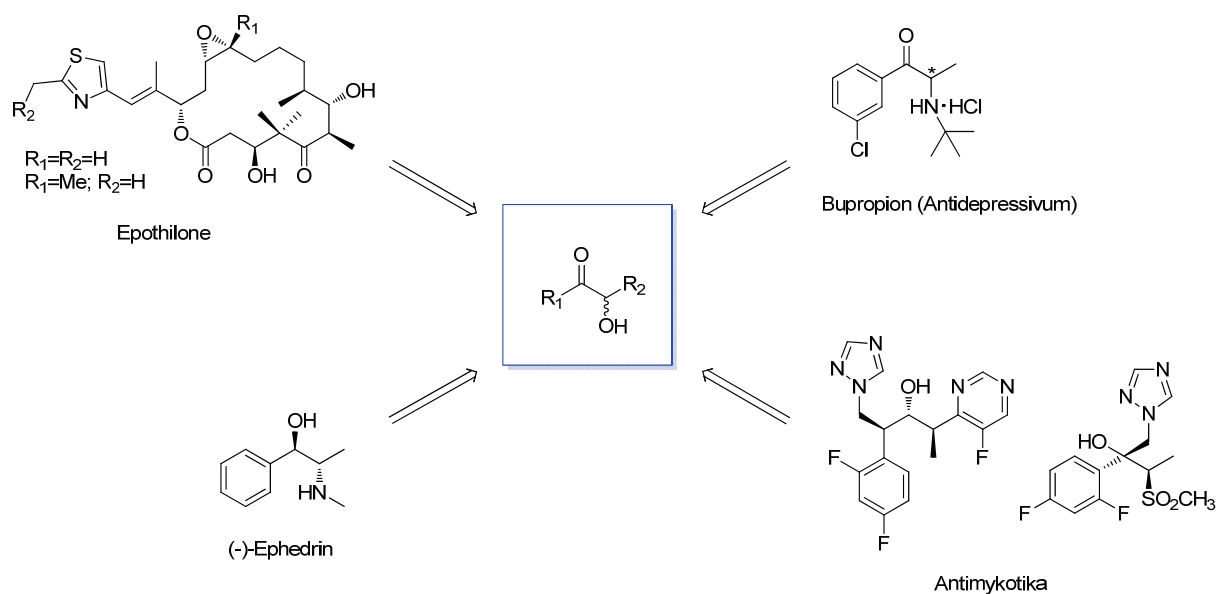


Abb. 7: Beispiele für derivatisierte  $\alpha$ -Hydroxyketon-Einheiten sind Epothilone, das Antidepressivum Bupropion, (-)-Ephedrin und zwei Antimykotika.<sup>[21]</sup>

Aufgrund der Wichtigkeit von  $\alpha$ -Hydroxyketonen sind bereits eine Vielzahl an Synthesemöglichkeiten, wie z.B. die Oxidation von Alkenen<sup>[22]</sup>, die Acyloin-Kondensation von Diestern<sup>[23]</sup>, Herstellung aus Enolethern<sup>[24]</sup>, Silylenolethern<sup>[25]</sup> und Epoxiden<sup>[26]</sup>, sowie die Oxidation von Ketonen<sup>[27]</sup> oder Reduktion von  $\alpha$ -Diketonen<sup>[28]</sup> bekannt (Abb. 8).

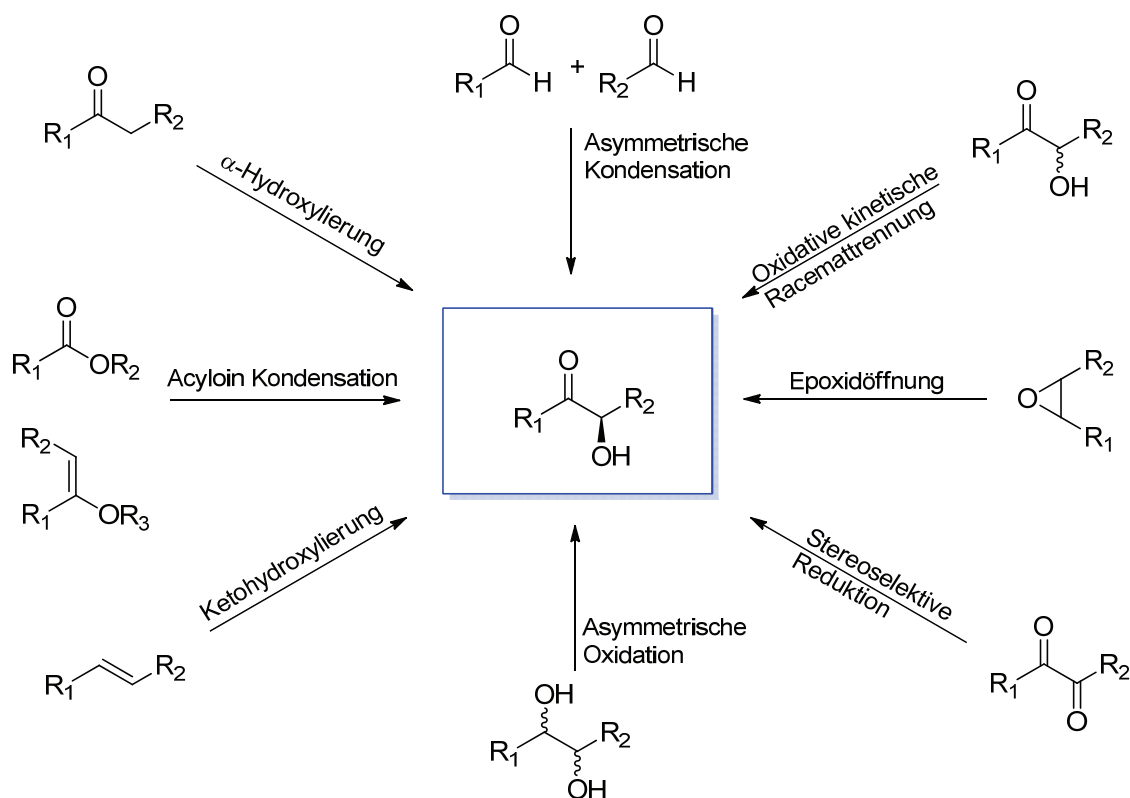


Abb. 8: Syntheseübersicht für die Strategie von asymmetrischen  $\alpha$ -Hydroxyketonen.

Die verbreitetste Methode ist trotz der gezeigten Vielfalt die  $\alpha$ -Oxidation von Keto-Enolen und Enol-Ethern. Seit der ersten Veröffentlichung von Sharpless *et al.* (Abb. 9)<sup>[29]</sup> über katalysierte Enol-Dihydroxylierungen und Epoxidierungen folgte eine Vielzahl weiterer verwandter Methoden. Die gute Verfügbarkeit der Katalysatoren und Oxidantien machen diese Methode sehr attraktiv. Jedoch bringen mögliche Nebenreaktionen sowie Selektivitätsprobleme und eine langsame Katalysegeschwindigkeit eine deutliche Limitierung mit sich.<sup>[30]</sup>

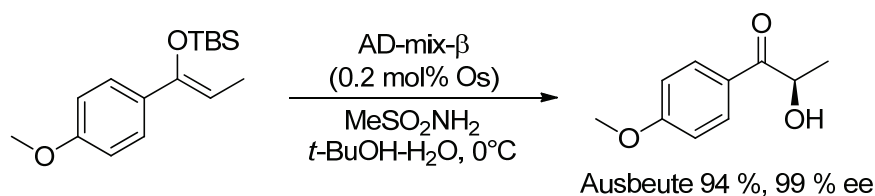


Abb. 9: Enol-Oxidation nach Sharpless.<sup>[30]</sup>

Weitere Übergangsmetall-katalysierte direkte  $\alpha$ -Hydroxylierungen konnten bereits 2002 von El-Qisairi *et al.* vorgestellt werden.<sup>[31]</sup> Durch den Einsatz eines bimetallichen Palladium-basierten Katalysatorsystems lassen sich asymmetrische sekundäre Ketole mit einer Beladung von 0.5 mol% Katalysator erzielen (Abb. 10).

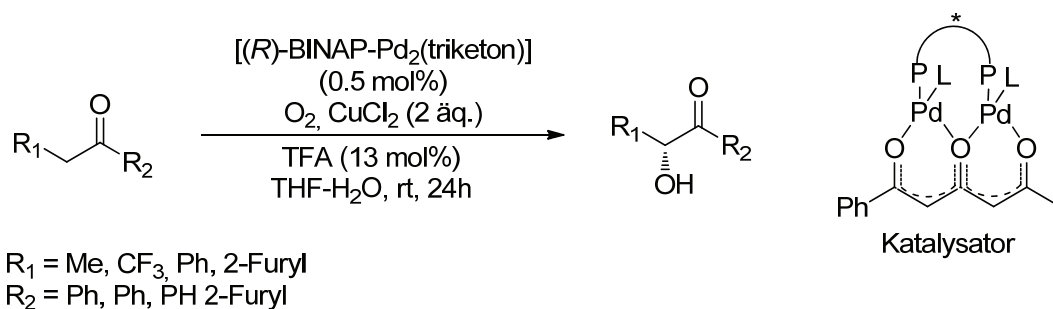


Abb. 10: Dipalladium-katalysierte direkte  $\alpha$ -Hydroxylierung.<sup>[30]</sup>

Eine Zugangsmöglichkeit für cyclische  $\alpha$ -Hydroxy-ketone wurde kürzlich im Jahre 2012 von J. Streuff *et al.* veröffentlicht.<sup>[32]</sup> Die Synthese basiert auf Brintzinger's ansa-Katalysator und erreicht neben einer hohen Enantioselektivität ebenfalls gute Ausbeuten (Abb. 11).

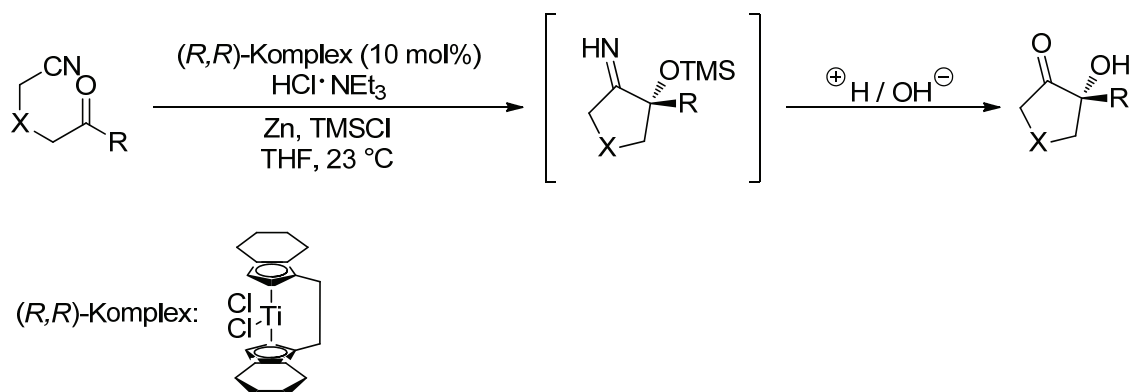


Abb. 11: Enantioselektive Titan-katalysierte Cyclisierung von Ketonitrilen.<sup>[30]</sup>

Eine besonders simple und effiziente Route für die Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyketonen stellt die Oxidation von Alkenen mittels Kaliumpermanganat in wässrigem Aceton dar. Bereits in den späten 70er Jahren konnten Srinivasan und Lee mit dieser Methode verschiedene Oxidationsprodukte erhalten. Zur Neutralisation der Hydroxid-Ionen, die bei der Reduktion von  $\text{KMnO}_4$  frei werden, werden 2 – 5% Essigsäure verwendet (Abb. 12).<sup>[33]</sup>

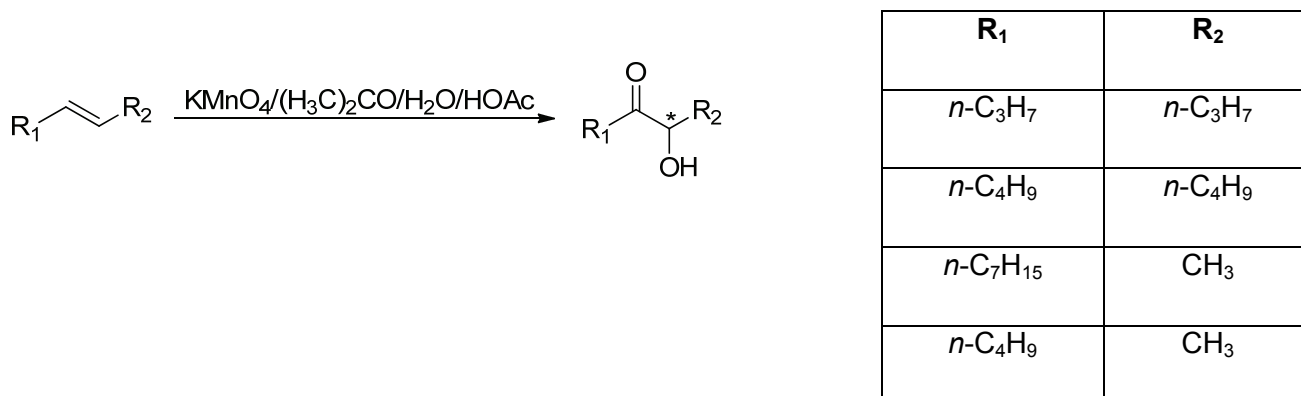


Abb. 12: Oxidation von Alkenen mit  $\text{KMnO}_4$  mit verschiedenen Resten  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$ . Alle eingesetzten Alkene sind (*E*)-Isomere.<sup>[33]</sup>

Die Edukte sind meist gut verfügbar, die Methode effizient und kompatibel mit verschiedenen Schutzgruppen. Zudem ist die Oxidation mit  $\text{KMnO}_4$  und die Verwendung eines wässrigen Mediums umweltfreundlich.

Eine alternative Route der Oxidation von Alkenen ist die sogenannte Ketohydroxylierung, die 2003 durch Bernd Plietker entwickelt werden konnte.<sup>[34]</sup> Durch katalytische Mengen an  $\text{RuCl}_3$  und dem stöchiometrischen Einsatz von Oxon wird in situ  $\text{RuO}_4$  gebildet, welches die tatsächlich katalysierende Spezies ist. So gelangt man zu unsymmetrischen  $\alpha$ -Hydroxyketonen ohne die Bildung von *syn*-Diol-Zwischenprodukten (Abb. 13).

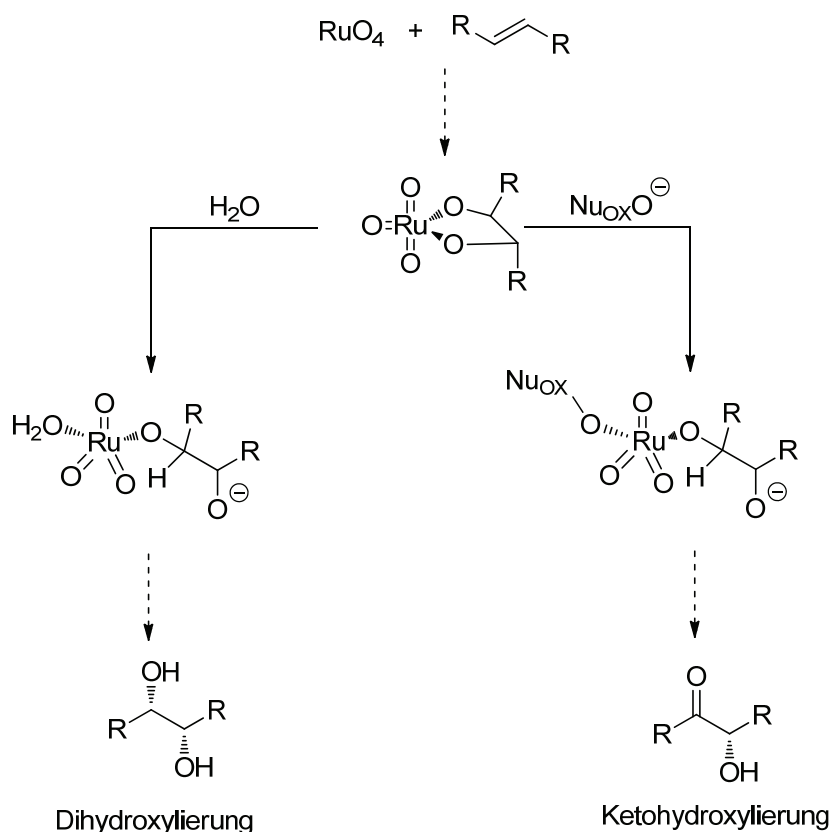


Abb. 13: Dihydroxylierung und Ketohydroxylierung, nukleophile Addition eines Reoxidants vs. Wasser. Reoxidant = *t*-BuOOH/Et<sub>4</sub>NOH, NaOCl oder Oxon/NaHCO<sub>3</sub>.<sup>[34]</sup>

Trotz der vielfältigen Routen für die Herstellung von enantiomerenreinen  $\alpha$ -Ketolen gestaltet sich deren chemische Synthese zum Teil immer noch schwierig - Selektivitätsprobleme, Mehrstufen-Synthesen und oftmals niedrige Enantioselektivitäten erschweren die Herstellung und stellen nicht nur für die pharmazeutische Industrie große Probleme dar.

Das Bestreben nach biokatalytischen Strategien für die asymmetrische Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyketonen führte zur Entwicklung verschiedener Biokatalysatoren, welche hoch enantiomere selektiv wirken (Abb. 14).<sup>[21]</sup>

- Thiamin-diphosphat-abhängige Lyasen (ThDP-Lyasen)
- Hydrolase-katalysierte dynamisch-kinetische Lösungen (DKRs)
- Oxido-Reduktasen



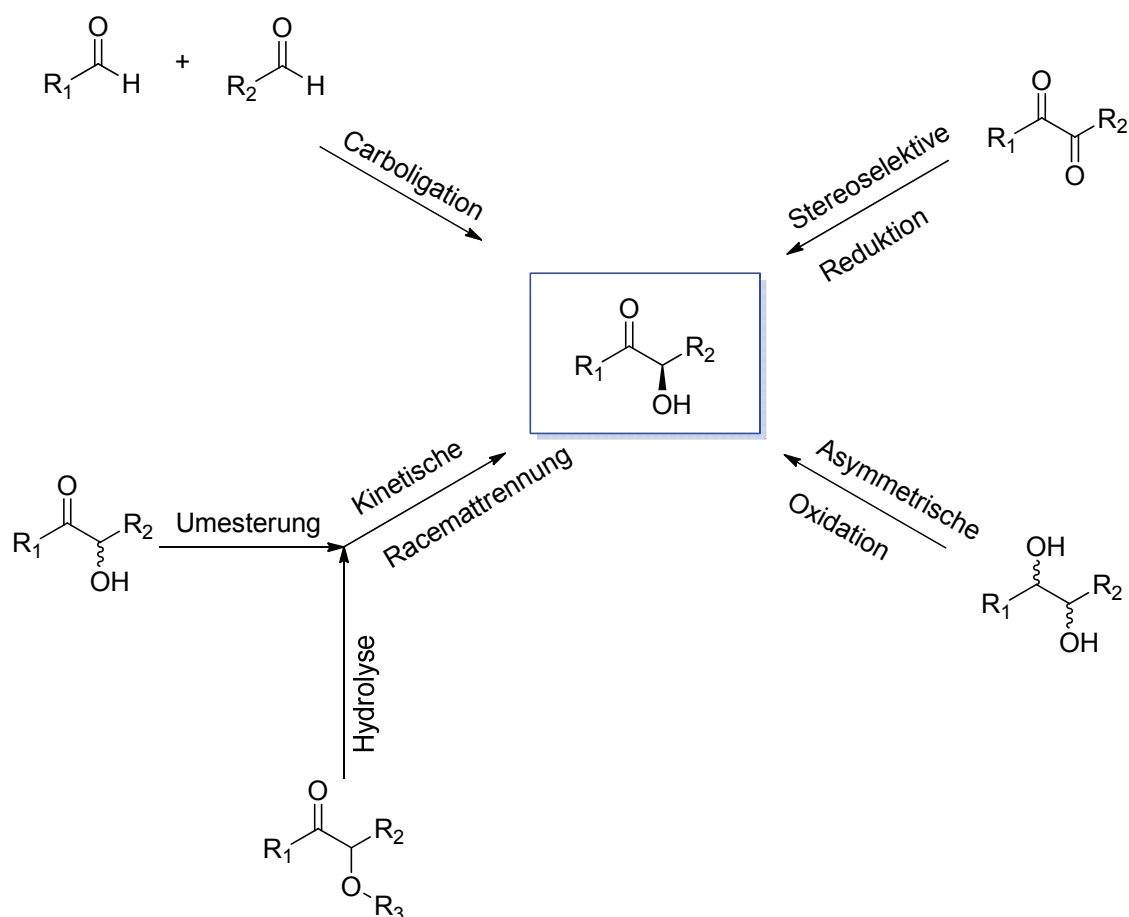


Abb. 14: Biokatalytische Wege zu enantiomerenreinen  $\alpha$ -Hydroxyketonen. <sup>[21]</sup>

#### - Thiamin-diphosphat-abhängige Lyasen

Zu den ThDP-Lyasen gehören die Pyruvatdecarboxylase (PDC), die Benzoylformiatdecarboxylase (BFD) und die Benzaldehydlyase (BAL).<sup>[35]</sup> Alle drei katalysieren die C-C-Verknüpfung von Aldehyden (Abb. 15). Da Donor- und Akzeptoraldehyd nicht identisch sein müssen, können mit dieser Methode eine Reihe verschiedener Ketole hergestellt werden.

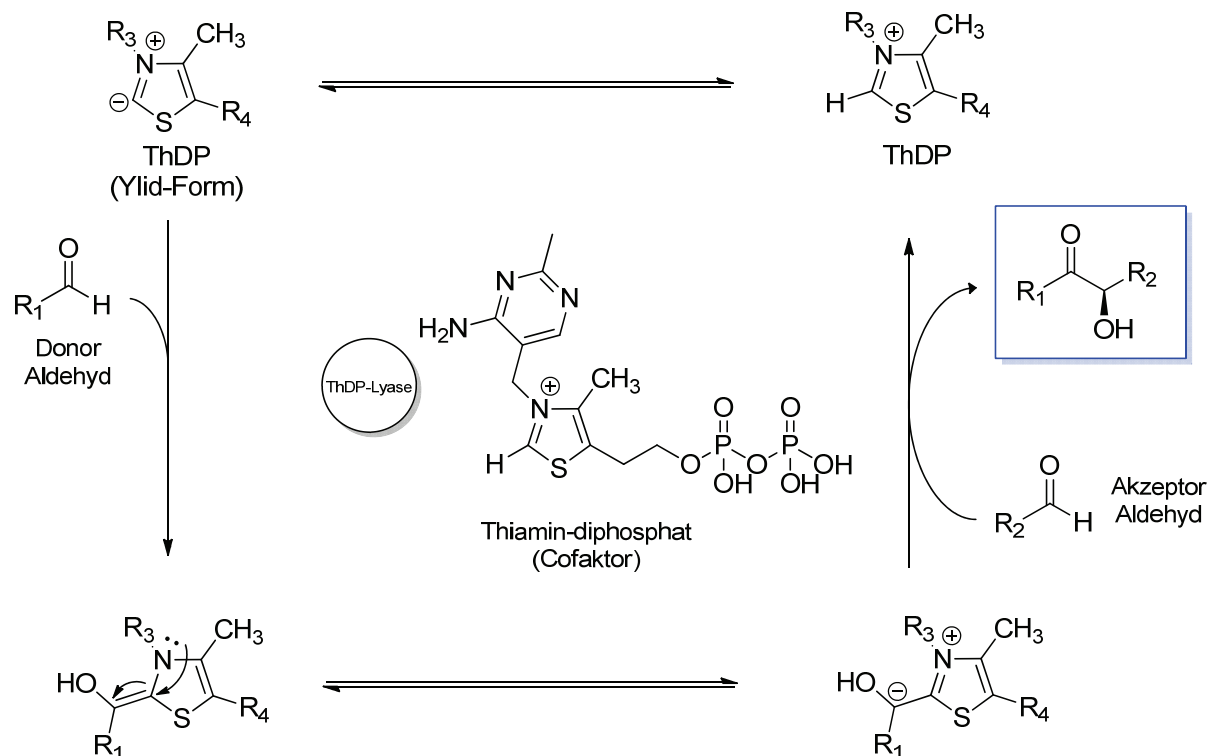


Abb. 15: Vorgeschlagener Mechanismus der ThDP-Lyase-katalysierten C-C-Verknüpfung von Aldehyden. Schlüsselschritt ist die Bildung eines aktiven Enamin-Carbanions durch Reaktion des Co-Faktors mit dem Donor-Aldehyd. <sup>[35c,36]</sup>

Mit dieser biokatalytischen Methode lassen sich nicht nur aus preiswerten Aldehyden enantiomerenreine  $\alpha$ -Hydroxyketone herstellen, leistungsfähige Zweiphasen-Systeme mit rekombinanten Ganzzell-Überexpressionslyasen kommen mittlerweile auf 80 – 100 g/L Produktivität mit hohen Enantiomerenüberschüssen von bis zu >99%.

Abbildung 16 zeigt einige ausgewählte Beispiele chiraler Vertreter, die mittels BAL synthetisiert werden konnten.

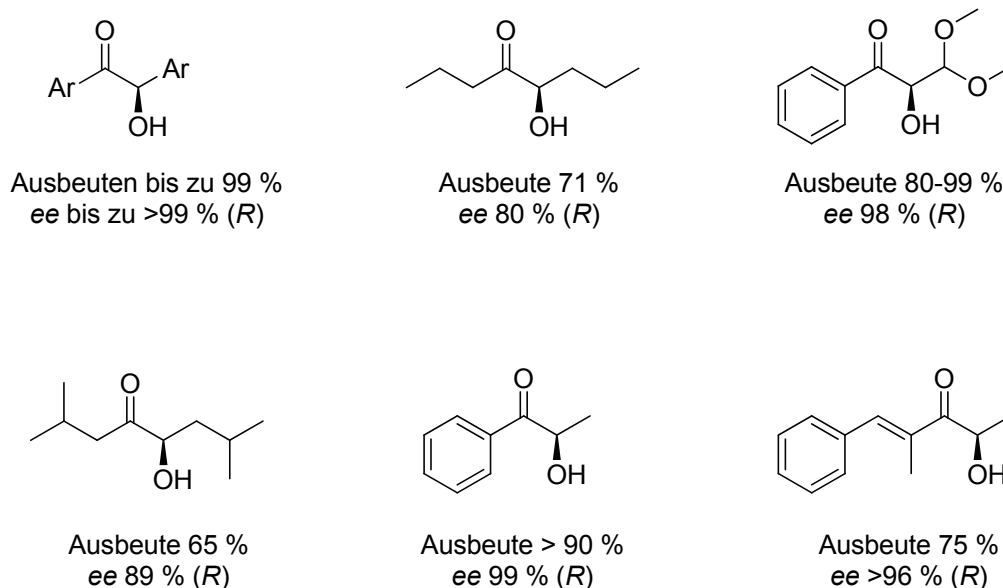


Abb. 16: Ausgewählte Beispiele chiraler  $\alpha$ -Hydroxyketone, wobei BAL (aus *Pseudomonas fluorescens*) als Biokatalysator verwendet wurde.<sup>[35,37]</sup>

Eine der ersten großtechnischen Anwendung eines biokatalytischen Ganzzell-Prozesses ist die Synthese von L-Phenylacetylcarbinol (PAC) aus Benzaldehyd und Benztraubensäure (Pyruvat). Durch anschließende Kondensation mit Methylamin und katalytischer Reduktion lässt sich beispielsweise (-)-Ephedrin hochselektiv herstellen (Abb. 17).<sup>[38]</sup>

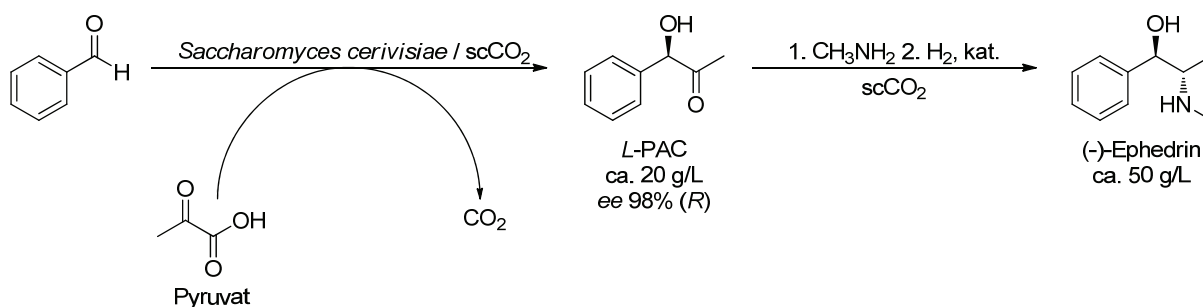


Abb. 17: Biokatalytischer Prozess für die Herstellung von (-)-Ephedrin.<sup>[38]</sup>

#### - Hydrolase-katalysierte (in situ) dynamisch-kinetische Racematspaltung (DKRs)

Die Hydrolase-katalysierte kinetische Racematspaltung (KR) ist eine effiziente Methode für die Herstellung enantiomerenreiner Substanzen.<sup>[39]</sup> Für die Synthese chiraler  $\alpha$ -Hydroxyketone sind einige KR-Prozesse bekannt, die verschiedene Esterasen und Lipasen als Biokatalysatoren

verwenden.<sup>[40a]</sup> Allerdings hat diese Methode ihre Limitierung in der maximal 50% theoretischen Ausbeute. Um diese Problematik zu überwinden, wird das verbleibende, unerwünschte Enantiomer *in situ* racemisiert und somit neues Substrat für die stereoselektive Umsetzung zur Verfügung gestellt. Die Kombination aus stereoselektiver Umsetzung eines Enantiomers und der Racemisierung des unerwünschten Substrates wird als dynamisch kinetische Racematspaltung (DKR) bezeichnet. Hierbei werden hohe Umsätze (>90%) und Enantiomerenüberschüsse (>99% ee) erreicht (Abb. 18).<sup>[45]</sup>

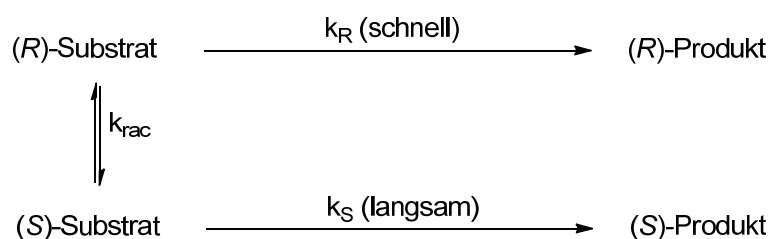


Abb. 18: Schematisches Konzept einer DKR: Substratumsetzung zum Produkt mittels Enzymkatalyse, optimal wenn  $k_R \gg k_S$ ,  $k_{\text{rac}} > k_S$ .<sup>[30]</sup>

Als Beispiel für eine Hydrolyse-katalysierte DKR wird in Abb. 19 die Racemisierung des  $\alpha$ -Alkylesters gezeigt, wobei das (*R*)-Enantiomer bevorzugt hydrolysiert wird.<sup>[40b]</sup>

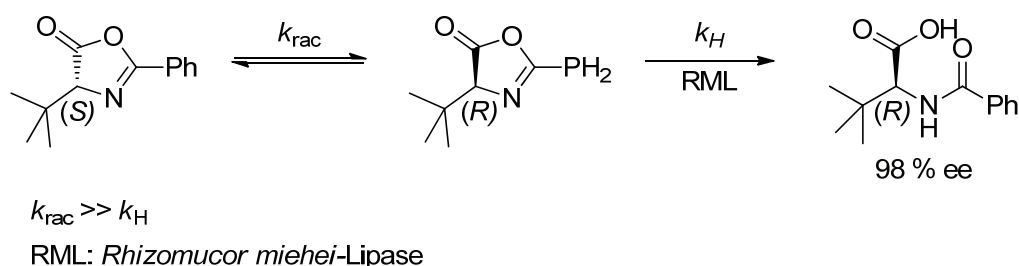


Abb. 19:  $\alpha$ -Racemisierung eines Aminosäurederivates.<sup>[40b]</sup>

Einer der weitverbreitetsten Methoden ist die Kombination aus enzymatischer KR und Übergangsmetall-katalysierter Redox-Racemisierung *in situ*.<sup>[41]</sup> Ein für die „reversible Wasserstoffübertragung“ bekannter Übergangsmetall-Komplex ist der Ruthenium-basierte Katalysator von Y. Shvo (Abb. 20).<sup>[42]</sup> Dieser wird u. a. bei der DKR in Gegenwart von Enzymen dazu verwendet,

---

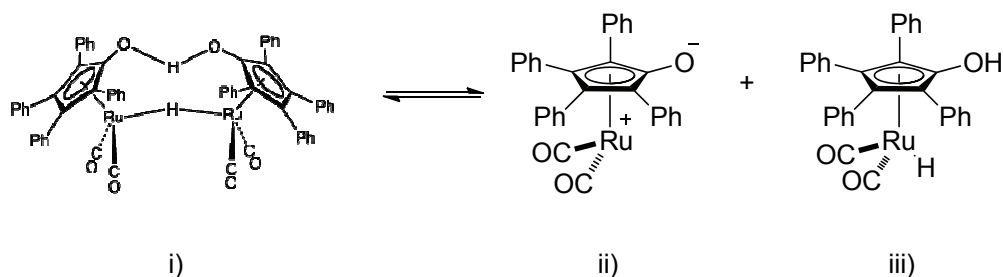


Abb. 20: i) Shvo-Katalysator, ein Organoruthenium-Katalysator zur Übertragung von  $\text{H}^-$ . In polaren organischen Lösemitteln dissoziiert dieser in Monomere: eine Hälfte besitzt beide Wasserstoffatome, die andere ist koordinativ ungesättigt; Verbindung ii) wirkt oxidativ ( $\text{Ru}^0$ ), iii) reduktiv ( $\text{Ru}^{+II}$ ).

- *Oxido-Reduktasen für die asymmetrische Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyketonen*

Die Oxido-Reduktasen sind ein wichtiges Beispiel einer ausgereiften Technologie, bei welcher durch Reduktionen, Oxidationen sowie Deracemisierungen relevante Moleküle in der pharmazeutischen Industrie darstellbar sind.<sup>[43]</sup> Für den Zugang zu enantiomeren-angereicherten  $\alpha$ -Hydroxyketonen wurden hierbei bislang drei Strategien verfolgt (Abb. 21):

- Reduktion von  $\alpha$ -Diketonen katalysiert durch Ketoreduktasen
- Regioselektive Oxidationen von vicinalen Diolen durch Dehydrogenasen oder Oxidasen
- Deracemisierung von racemischen  $\alpha$ -Hydroxyketonen

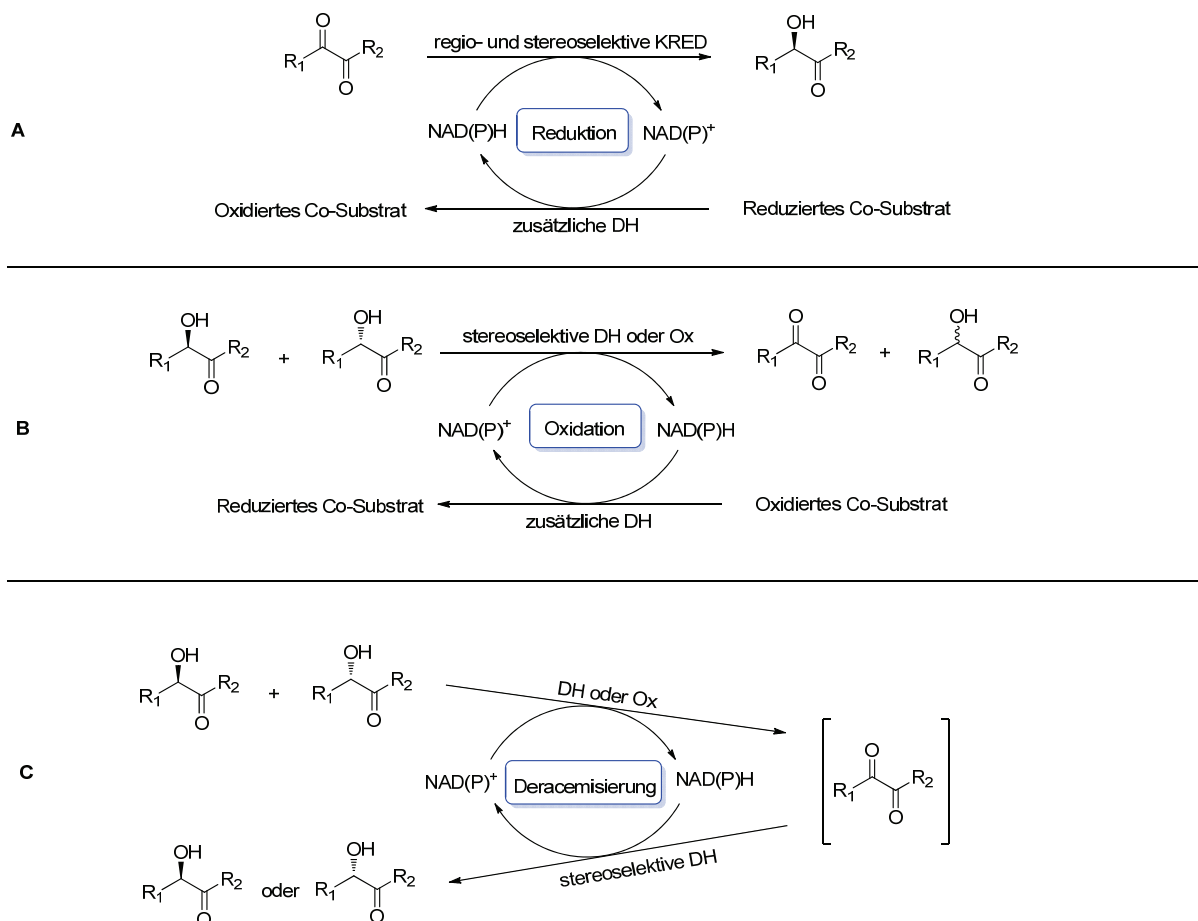
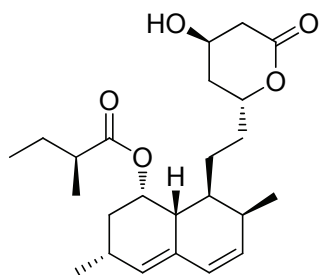


Abb. 21: Zur Synthese von enantiomerenreinen  $\alpha$ -Hydroxyketonen über Oxido-Reduktase gezeigte Strategien **A-C**: **A** zeigt die Reduktion von  $\alpha$ -Hydroxyketonen durch Dehydrogenasen (DH); **B** Oxidation von vicinalen Diolen durch Dehydrogenasen (DH) und Oxidasen (Ox); **C** Deracemisierung racemischer  $\alpha$ -Hydroxyketone: eine Kombination aus den beiden vorher beschriebenen Prozessen, wobei für die Regeneration des Cofaktors keine Hilfsdehydrogenase mehr benötigt wird.<sup>[30, 43]</sup>

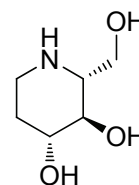
Die Reduktion von  $\alpha$ -Diketonen und die selektive Oxidation von vicinalen Diolen durch Ganzzell-Redoxprozesse führen zu enantiomerenreinen  $\alpha$ -Hydroxyketonen. Verwendung finden hierbei nicht nur isolierte Enzyme, sondern auch ganze Zellen, welche über zellgebundene Enzyme für das Substrat verfügen. Oxido-Reduktasen sind Cofaktor-abhängig (meist NAD(P)H/NAD(P)<sup>+</sup>).<sup>[30]</sup>

## 1.2 Enzymatische Aldolreaktion

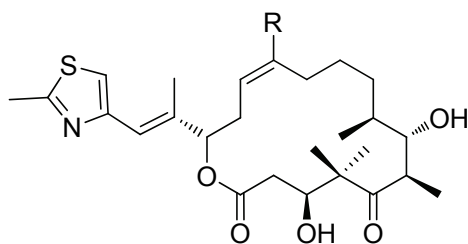
Auf dem Gebiet der Chemie von Kohlenhydraten oder zuckerähnlichen Komponenten sind der klassischen chemischen Synthese Grenzen aufgesetzt. Nicht nur die Menge an potentiell zu schützenden Hydroxyl-Gruppen in Kohlenhydraten, auch die erforderliche Stereoselektivität gestaltet sich oftmals als schwierig. Die Problematik der asymmetrischen Synthese für solch komplexe Moleküle kann oft vereinfacht werden, indem Enzyme (biologische Katalysatoren) hierfür Einsatz finden. Ihre Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität ist im Allgemeinen sehr hoch. Zudem laufen enzymkatalysierten Prozesse unter milden Reaktionsbedingungen ab und der nahezu vollständige Verzicht auf Schutzgruppen vereinfacht oftmals die Synthese.<sup>[44]</sup> Für die asymmetrische C-C-Verknüpfung finden Aldolasen die meiste Anwendung.<sup>[2,40b]</sup> Sie repräsentieren eine spezifische Gruppe der Lyasen (EC 4.1.X.X) und katalysieren die reversible stereoselektive Addition eines Ketondonors an einen Aldehydakzeptor.<sup>[40a]</sup> Durch die Bildung neuer Stereozentren im Aldolprodukt sind Aldolasen in den Fokus der asymmetrischen Synthese von seltenen Zuckern und Zuckerderivaten wie z.B. Iminocyclitole<sup>[2,46]</sup>, Statine<sup>[47]</sup>, Epothilone<sup>[48]</sup> und Sialinsäuren<sup>[49]</sup> gerückt (Abb. 22).



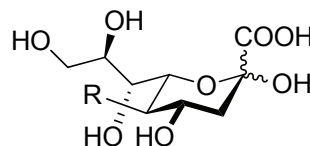
Statin: Lovastatin (*Aspergillus terreus*)



D-Fagomin



Epothilone C (R = H)  
bzw. D (R = Me)



Zwei grundlegende Sialinsäure-Formen  
R = OH = KDN  
R = NH<sub>2</sub> = Neu

Abb. 22: im Uhrzeigersinn: das erste kommerziell verfügbare Statin Lovastatin (1987, Handelsname „Mevacor“, Lipidsenker); das Iminocyclitol D-Fagomin; Epothilone sind 16-gliedrige Macrolactone (*Sorangium cellulosum*) und finden als Zytostatika Einsatz; zwei von vier grundlegenden Sialinsäure-

Formen 3-Desoxy-D-*glycero*-D-*galacto*-2-nonulosonsäure KDN und die nicht N-acylierte Neuraminsäure Neu.

Bislang sind über 30 Aldolasen beschrieben, die anhand ihres Reaktionsmechanismus in zwei Klassen unterteilt werden können (Abb. 23).<sup>[2,50,51]</sup>

- *Typ I – Aldolasen*: bilden im aktiven Zentrum an Lysin ein Imin-Intermediat mit einem Donorketon (Schiff-Base) und sind meist pflanzlicher oder tierischer Herkunft.
- *Typ II – Aldolasen*: benötigen  $\text{Zn}^{2+}$  für die Intermediat-Stabilisierung als Cofaktor (Lewis-Säure-Cofaktor), wobei die Katalyse durch Endiolat-Bildung unter Koordination mit dem Übergangsmetall abläuft; sie sind in der Regel stabiler als Typ I-Aldolasen und kommen in Bakterien und Pilzen vor.

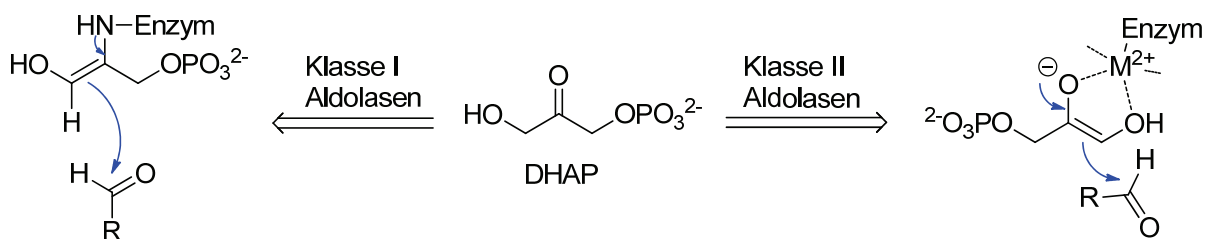


Abb. 23: Schematischer Mechanismus von Aldolasen der Klasse I und II am Beispiel von DHAP als Donor.<sup>[52]</sup>

Aldolasen werden zudem anhand ihrer Donorsubstratspezifität in fünf verschiedene Klassen unterteilt:<sup>[50]</sup>

- Pyruvat- / 2-Oxobutyrat-Aldolasen
- Dihydroxyaceton-Phosphat-Aldolasen (DHAP)
- Glycin- / Alanin-Aldolasen
- Acetaldehyd-Aldolasen (DERA)
- Dihydroxyaceton- / Hydroxyaceton-Aldolasen (DHA, HA)



Die wichtigste Klasse der Aldolasen sind in Hinblick auf ihre biokatalytische Anwendung die DHAP-abhängigen Aldolasen. Sie katalysiert die reversible Aldoladdition von Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) an eine große Vielzahl von Aldehyden, wobei zwei neue Stereozentren gebildet werden. Die stereochemische Konfiguration kann über die Wahl einer aus vier bekannten stereokomplementären DHAP-Aldolasen gesteuert werden (Abb. 24).<sup>[50]</sup>

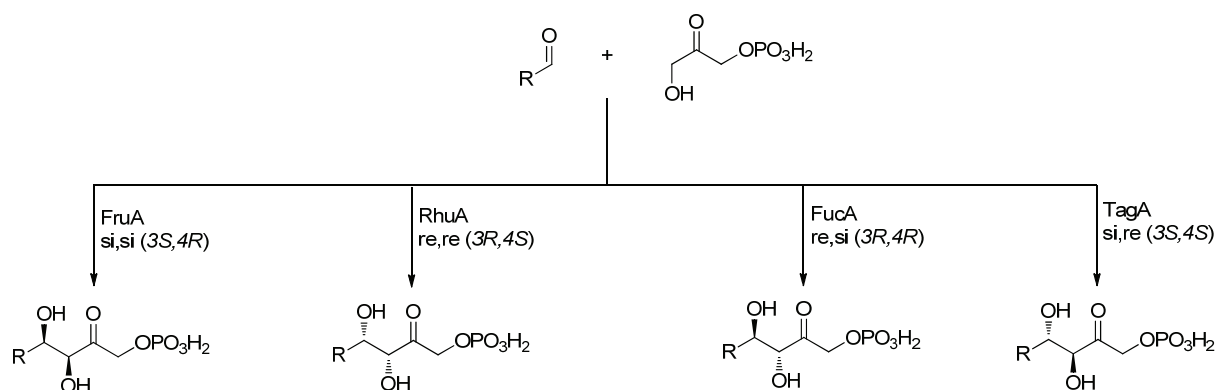


Abb. 24: Stereokomplementäres Set der DHAP-abhängigen Aldolasen D-Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase (FruA), L-Rhamnulose-1-phosphat-Aldolase (RhuA), L-Fuculose-1-phosphat-Aldolase (FucA) und D-Tagatose-1,6-bisphosphat-Aldolase (TagA). Organischer Rest (R), Phosphatgruppe (P).<sup>[50]</sup>

Bekanntester Vertreter ist die Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase (FBP-Aldolase, EC 4.1.2.13), welche in der Glykolyse die Spaltung von Fructose-1,6-bisphosphat (FBP) in Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) und Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP) katalysiert.<sup>[53a]</sup> Da DHAP-abhängige Aldolasen streng spezifisch in Hinblick auf das nukleophile Substrat sind, ist die Verfügbarkeit von DHAP ein wichtiger, aber auch limitierender Faktor. Obwohl DHAP kommerziell verfügbar ist, ist es immer noch zu teuer, um großtechnisch Anwendung zu finden. Als Feinchemikalie kosteten 100 mg DHAP im Jahr 2009 noch knapp 500 €, wobei der Preis mittlerweile für 100 mg bei 661 € liegt (Dihydroxyacetonphosphat-Dilithiumsalz, Reinheit  $\geq 93$  %, Sigma-Aldrich). Die Abbildungen 25 und 26 zeigen sowohl chemische als auch enzymatische Verfahren zu Herstellung von DHAP.<sup>[53b,c]</sup>

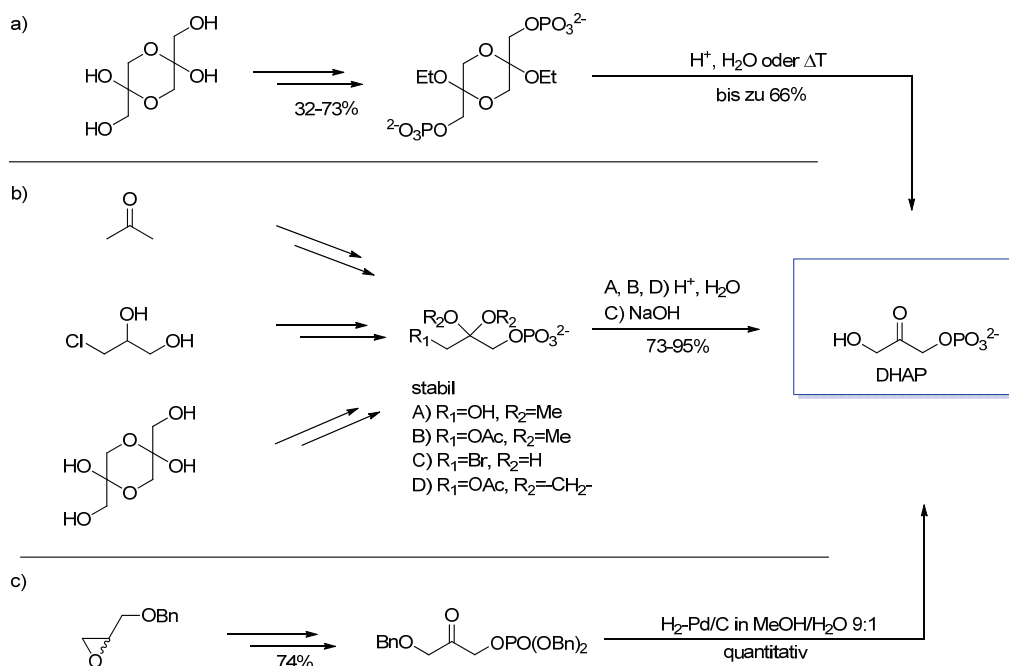


Abb. 25: Chemische Routen zur Synthese von DHAP.<sup>[53b,c]</sup>

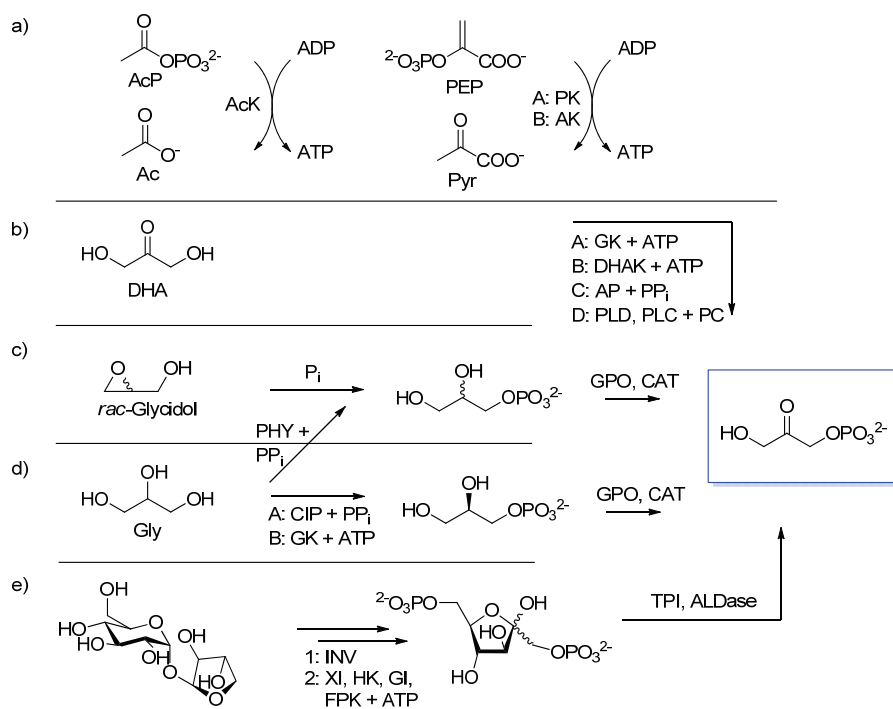


Abb. 26: Enzymatische Routen zur Herstellung von DHAP.<sup>[53b,c]</sup>

Um diese Nachteile zu umgehen, konnte bereits 2001 von Sprenger *et al.*<sup>[54]</sup> gezeigt werden, dass mit einer neuartigen Aldolase, der Fructose-6-phosphat-Aldolase (FSA, aus *E. coli*), teures DHAP durch das unphosphorylierte Analogon Dihydroxyaceton (DHA) ersetzt werden kann, welches kostengünstig und verfügbar ist. Als weiterer Vorteil stellte sich heraus, dass FSA bislang vier unterschiedliche, nicht-phosphorylierte Donorsubstrate (DHA, Hydroxyaceton, 1-Hydroxybutan-2-on und Glykolaldehyd) akzeptiert.<sup>[56]</sup>

### 1.2.1 Transaldolase B (TalB)

Die Transaldolase (Tal, EC 2.2.1.2) ist ein Enzym mit wichtiger Rolle im nicht-oxidativen Zweig des Pentose-Phosphat-Wegs (PPP)<sup>[57]</sup> und kommt in *Archaea*, *Bacteria* und *Eukarya* vor.<sup>[58]</sup> Die Transaldolase gehört zur Enzymklasse der Transferasen (EC 2.2.X.X) und katalysiert reversibel die Übertragung einer Dihydroxyaceton-Einheit von einer Donorkomponente (Fructose-6-phosphat (Fru6P) oder Sedoheptulose-7-phosphat (Sed7P)) auf einen Aldehydakzeptor und ist strikt stereospezifisch (3*S*,4*R*, Stereokonfiguration in Fru6P) (Abb. 27).<sup>[59]</sup>

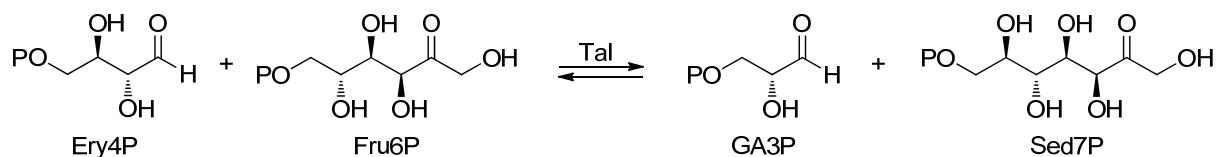


Abb. 27: Katalysierte Transferreaktion der Transaldolase.<sup>[59]</sup>

Die Transaldolase B (TalB) von *Escherichia coli* gilt als eine der bekanntesten Vertreter der Transaldolase (Tal) und wurde erstmals 2001 von Sprenger *et al* beschrieben.<sup>[51]</sup> Strukturell bildet die Tal B Homodimere, wobei beide Untereinheiten aus jeweils 316 Aminosäureresten aufgebaut sind (je 35 kDa). Jede Untereinheit bildet ein ( $\beta/\alpha$ )<sub>8</sub>-Faß, wobei der Kern des Fasses von 8  $\beta$ -Faltblättern gebildet wird und von 8  $\alpha$ -Helices umgeben ist (Abb. 28).<sup>[60]</sup>

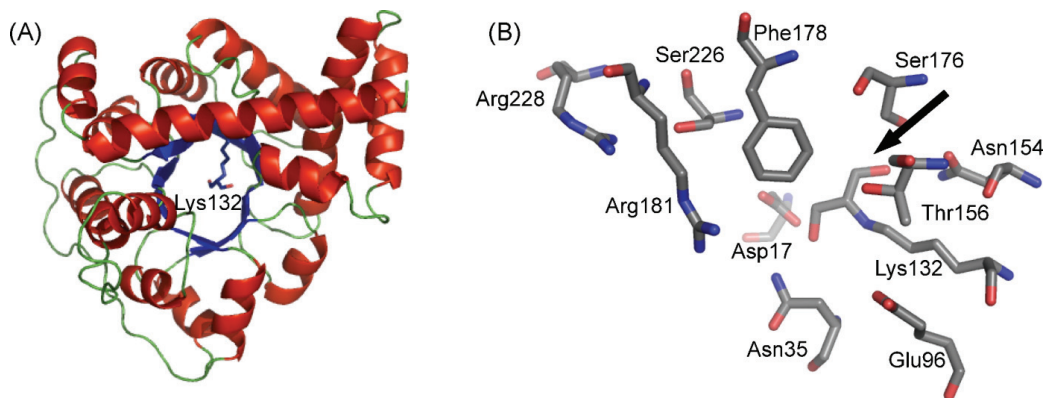


Abb. 28: (A) Monomer der TalB von *E. coli* mit reduziertem Schiff-Base-Intermediat an Lys132 (PDB 1ucw). (B) Aktive Zentrum von TalB mit gekennzeichnetem (Pfeil) reduziertem Schiff'sche Base Intermediat.<sup>[61]</sup>

Den postulierten Reaktionsmechanismus zeigt Abb. 29. Am Aminosäurerest Lys132 bildet sich das Schiff-Base-Intermediat. Der Protonentransfer am Anfang der Reaktion findet unter Beteiligung der beiden sauren Aminosäuren Glu96 und Asp17 und Wasser statt.<sup>[59]</sup>

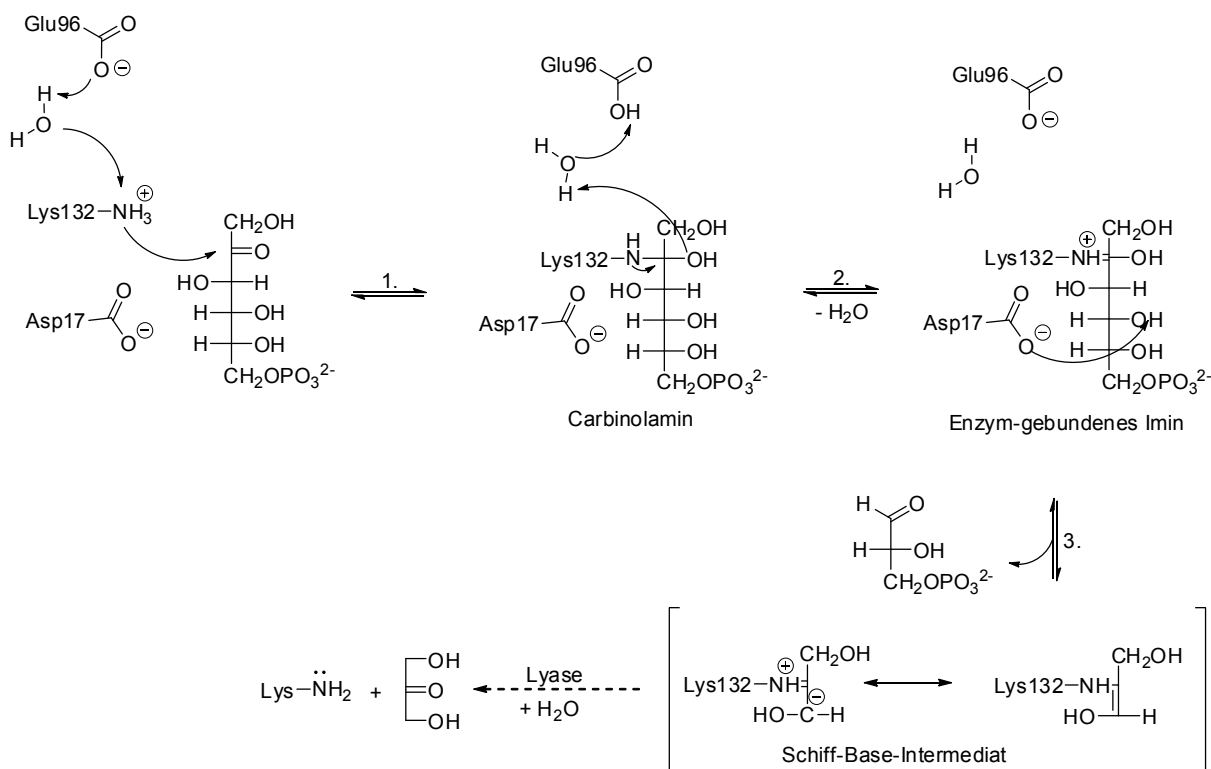


Abb. 29: Postulierter Reaktionsmechanismus der TalB.<sup>[61]</sup>

### 1.2.2 Fructose-6-phosphat-Aldolase (FSA)

2001 wurde aus der Gruppe um G. A. Sprenger zum ersten Mal der Wildtyp D-Fructose-6-phosphat-Aldolase (FSA wt, Gen *fsaA*) aus *Escherichia coli* beschrieben.<sup>[54]</sup> FSA gehört zu den Aldolasen der Klasse I (MipB/TalC Familie)<sup>[58]</sup>, wobei Lys85 im Schiff-Base-Mechanismus involviert ist und Homodekamere bildet. Dabei liegen zwei Homopentamere übereinander, jedes davon einen Ring bildend, bestehend aus fünf Monomeren (Abb. 30).

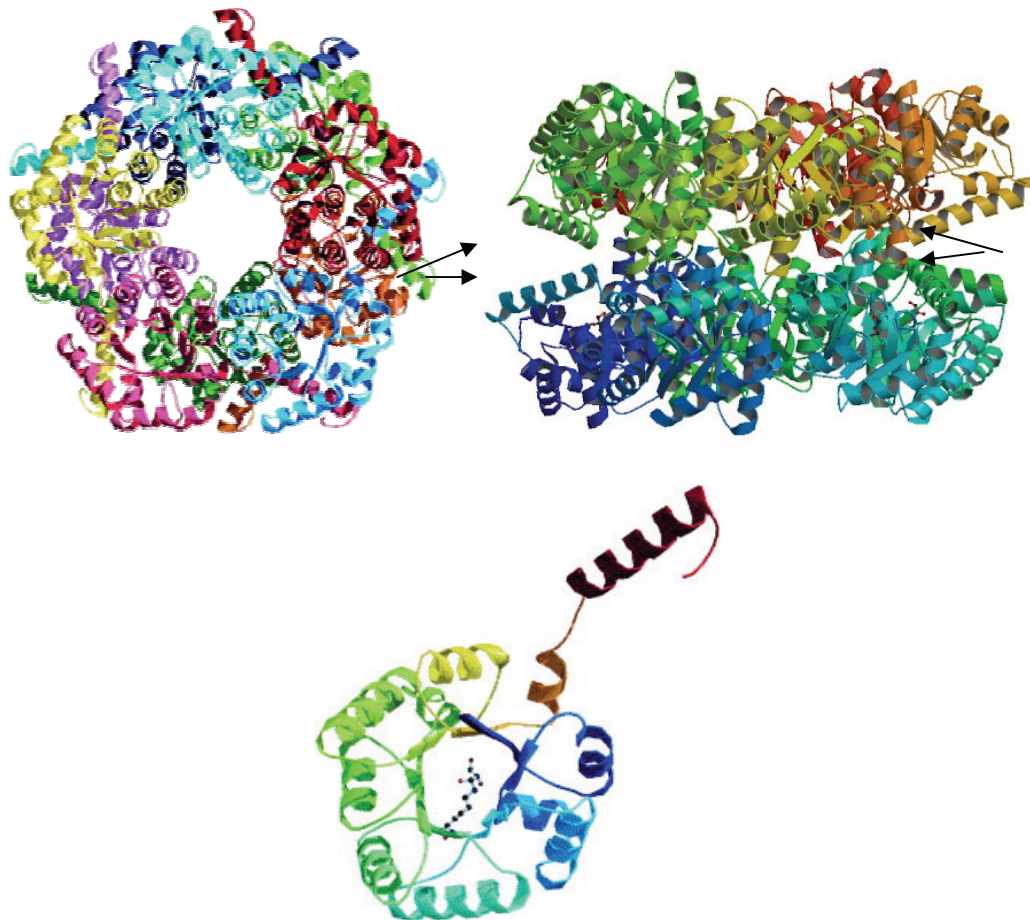


Abb. 30: links) FSA von oben. rechts) Seitenansicht des Decamers, wobei vier aktive Zentren erkennbar sind (Pfeile). Unten Mitte) FSA Monomer mit katalytischem Lysin-Rest (Lys85 als Kugel-Stab-Modell).<sup>[58]</sup>

FSA katalysiert reversibel stereoselektiv die Aldoladdition (3*S*,4*R*-Konfiguration). Die FSA aus *E. coli* spaltet Fructose-6-phosphat in Dihydroxyaceton und Glycerinaldehyd-3-phosphat (Abb. 31).<sup>[62]</sup>

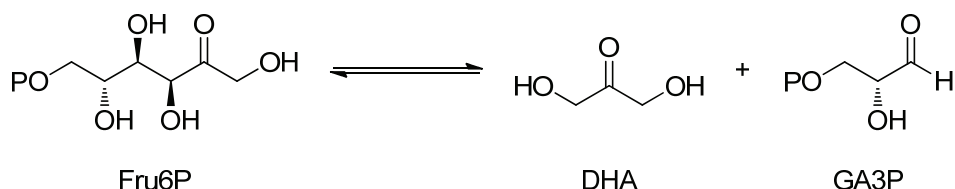


Abb. 31: Reversible Spaltung von D-Fructose-6-phosphat (Fru6P) durch Fructose-6-phosphat-Aldolase (FSA) in die Produkte Dihydroxyaceton (DHA) und D-Glyceraldehyd-3-phosphat (GA3P).<sup>[62]</sup>

Bislang ist FSA die einzige Aldolase, die nicht nur ein breites Akzeptorspektrum aufweist, sondern die auch unphosphorylierte Donorsubstrate wie DHA, Hydroxyaceton (HA) oder auch 1-Hydroxy-2-butanon (HB) akzeptiert. Abbildung 32 zeigt das aktive Zentrum einer Variante der FSA, in welcher die Positionen L107 und L163 gegen Alanin ausgetauscht wurden. In Kapitel 3.3 dieser Arbeit wird auf die Mutagenese-Versuche und Resultate im Detail eingegangen.

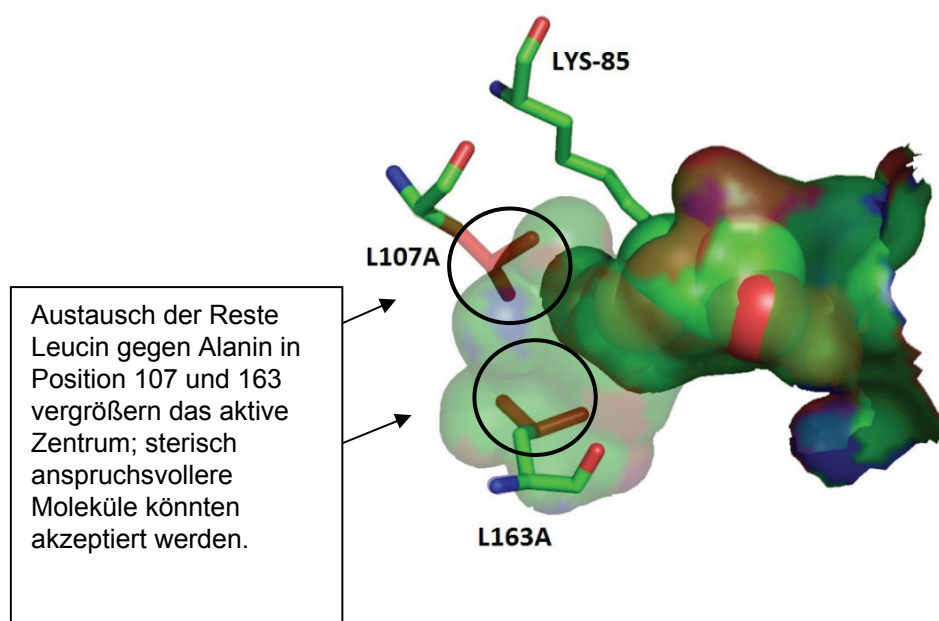


Abb. 32: Aktive Zentrum der Doppelmutante FSA L107A/L163A.

Weitere Besonderheit dieser Aldolase ist die Fähigkeit, Glycolaldehyd (GA) als alternatives Donorsubstrat umzusetzen, womit die Möglichkeit besteht, enzymatische Kreuz-Aldol-Additionsreaktionen von GA mit Aldehyden durchzuführen und somit eine stereoselektive Synthese für Aldosen zu erreichen.<sup>[50]</sup>

### 1.2.3 Vergleich der Transaldolase B mit der Fructose-6-phosphat-Aldolase

Im Vergleich zeigen TalB und FSA eine sehr geringe Ähnlichkeit der primären Proteinstruktursequenzen (18.1% Identität, 35.1% Similarität), hingegen ist die Ähnlichkeit der 3D-Faltung sehr hoch: alle 11 funktionell äquivalenten Aminosäurereste des aktiven Zentrums zeigen eine sehr ähnliche räumliche Orientierung zueinander (Abb. 33).<sup>[59]</sup>

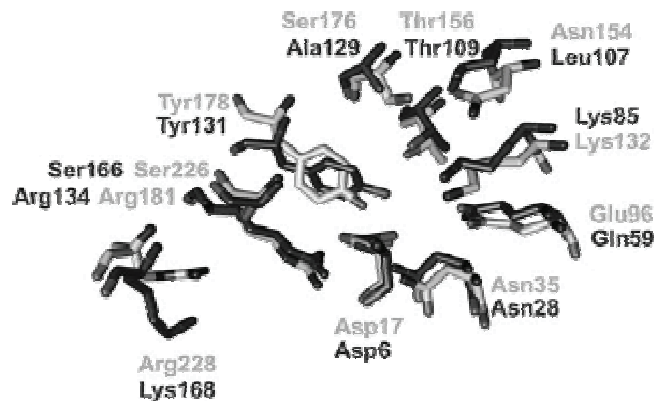


Abb. 33: Röntgenstruktur-Vergleich der aktiven Zentren von FSA (anthrazit) und TalB<sup>F178Y</sup> (hellgrau).<sup>[59]</sup>

Wie TalB besitzt die Untereinheit der FSA eine  $(\alpha/\beta)_8$ -Fass-Struktur. Die Fass-Zentren sind ähnlich, allerdings ist das der FSA aufgrund vier fehlender  $\alpha$ -Helices und einiger längerer Loops kompakter.<sup>[58]</sup> Das Lysin im aktiven Zentrum ist, wie in der Transaldolase, im Faltblatt  $\beta_4$  positioniert, wohingegen sonst bei Aldolasen der Klasse I das Lysin im Faltblatt  $\beta_6$  lokalisiert ist. Beide bilden ein Schiff-Basen-Intermediat am aktiven Lysin: Lys132 für TalB und Lys85 für FSA.

Abbildung 34 zeigt die verschiedenen Reaktionen von FruA, TalB, FSA und der TalB-Variante F178Y im Vergleich.

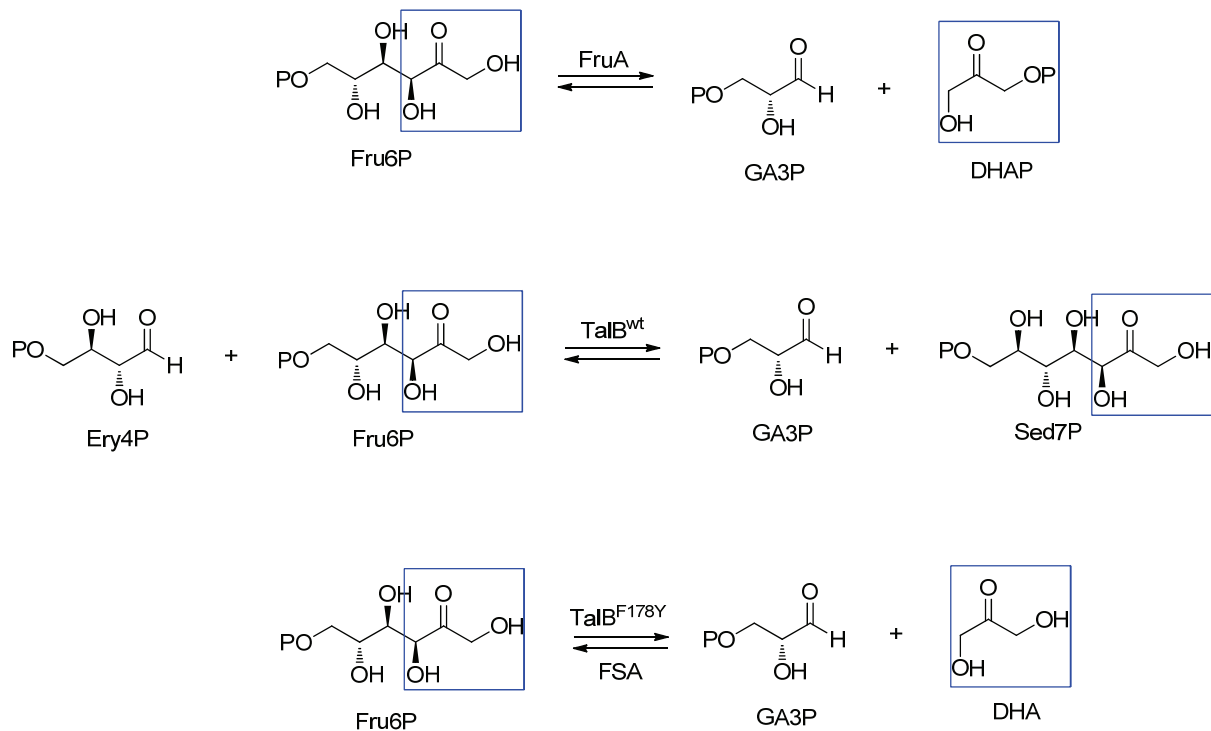


Abb. 34: Vergleich der natürlichen Reaktion von Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase (FruA) mit der Transaldolase (TalB<sup>wt</sup>), Fructose-6-phosphat-Aldolase (FSA) und einer TalB-Variante (TalB<sup>F178Y</sup>). P ist hierbei der Phosphatester.<sup>[59]</sup>

Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Aminosäuren von TalB und FSA mit der möglichen Funktion der jeweiligen Aminosäurereste.<sup>[62]</sup>

Tabelle 1: Funktion und Vergleich wichtiger Aminosäurereste für die Katalyse und Substratbindung von TalB und FSA aus *E. coli*.<sup>[61,63]</sup>

Aminosäurerest in		Mögliche Funktion der jeweiligen Aminosäurereste
TalB	FSA	
<b>Asp17</b>	<b>Asp6</b>	bilden mit der C3-OH-Gruppe Wasserstoffbrücke; am Protonentransfer von der C4-OH-Gruppe und Freisetzung des ersten Produktes beteiligt, sowie an der Protonierung der Aldehyd-Sauerstoffgruppe des Akzeptors und der Bindung des Akzeptorsubstrates
<b>Asn35</b>	<b>Asn28</b>	im aktiven Zentrum lokalisiert; bilden Wasserstoffbrücke mit der C3-OH-Gruppe



---

<b>Glu96</b>	<b>Gln59</b>	am H-Transfer beteiligt; bilden in beiden Enzymen Wasserstoffbrücke mit einem katalytisch aktiven Wassermolekül und stabilisieren so gemeinsam mit dem Rest Thr156 (TalB) das Carbinolaminintermediat
<b>Lys132</b>	<b>Lys85</b>	bilden Schiff-Basen-Intermediat am Lysin
<b>Asn154</b>	<b>Leu107</b>	interagiert mit Schiff-Base-Intermediat; bildet Wasserstoffbrücke mit der C1-OH-Gruppe
<b>Thr156</b>	<b>Thr109</b>	bilden Wasserstoffbrücke mit einem katalytisch aktiven Wassermolekül und stabilisieren so gemeinsam mit dem Rest Glu96 das Carbinolaminintermediat
<b>Ser176</b>	<b>Ala129</b>	bildet eine Wasserstoffbrücke mit der C1-OH-Gruppe; bei FSA mit Ala129 nicht möglich, da es sich hier um eine apolare Seitenkette handelt
<b>Phe178</b>	<b>Tyr131</b>	bei FSA bildet der Rest eine Wasserstoffbrücke mit einem katalytisch aktiven Wassermolekül gemeinsam mit den Resten Gln59 und Thr109 und stabilisiert damit wahrscheinlich das Carbinolaminintermediat
<b>Arg181</b>	<b>Arg134</b>	an Phosphatbindung beteiligt
<b>Ser226</b>	<b>Ser166</b>	Substratbindung und an Phosphatbindung beteiligt
<b>Arg228</b>	<b>Lys168</b>	an Phosphatbindung beteiligt

---

### 1.3 Kohlenhydrate – Mono- und Disaccharide

Kohlenhydrate zählen zu den mengenmäßig bedeutendsten Naturstoffklassen und spielen in biologischen Systemen eine universelle Rolle. Als Vertreter des sogenannten „chiral pools“ sind sie heute wichtige Ausgangsstoffe für die Synthese chiraler Verbindungen (Abb. 35). Der polare Charakter stellte lange ein Problem für die präparative Nutzung dieser Verbindungsklasse dar. Für die stereoselektive organische Synthese fanden daher lange Zeit vorzugsweise Aminosäuren, Alkaloide und Terpene Verwendung als Ausgangsmaterialien für chirale Auxiliare, Reagenzien, Liganden oder Katalysatoren.<sup>[64]</sup>

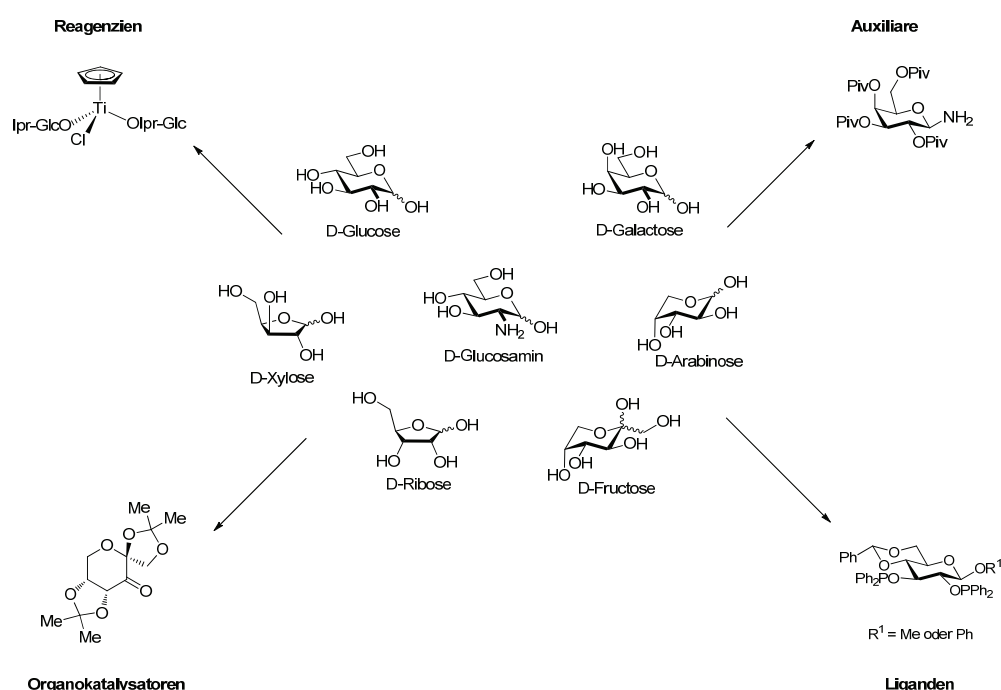


Abb. 35: Kohlenhydrate als Werkzeuge in der synthetischen organischen Chemie; das pivalylgeschützte D-Galactosylamin findet als chirales Auxiliar für die diastereoselektive Strecker- und Ugiereaktion Verwendung. Der Diisopropylidenglucose-Titan-Komplex ist ein bekanntes Beispiel für Kohlenhydrat-modifizierte Reagenzien und vermittelt die stereoselektive Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an Aldehyde. Einer der ersten Kohlenhydrat-Liganden für die asymmetrische Hydrierung und der prominenteste Vertreter von Organokatalysatoren auf Basis von D-Fructose, findet Verwendung in der Shi- Epoxidierung. Dieses chirale Keton ist nicht nur hierfür bekannt als einer der besten Organokatalysatoren sondern auch für die Oxidation von Disulfiden zu chiralen Thiosulfinaten.<sup>[64]</sup>

In neuerer Zeit wurde erkannt, dass gerade die Menge an polaren funktionellen Gruppen und koordinativen Stellen in Kohlenhydraten große Vorteile mit sich bringen kann (Abb. 36): die Möglichkeiten der regio- und stereoselektiven Derivatisierung bietet einen beinahe unbegrenzten Zugang zu komplexen Strukturen.<sup>[64]</sup>

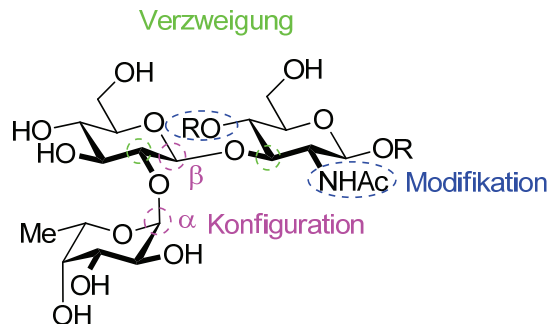


Abb. 36: Multifunktionalität der einzelnen Monomereinheiten durch Verzweigung, Modifikation und Konfiguration.

### 1.3.1 Desoxyzucker

Desoxyzucker sind wichtige Vertreter der Kohlenhydrate und kommen in Pflanzen, Pilzen und Mikroorganismen vor.<sup>[65a,b]</sup> Sie sind Monosaccharide in denen eine - oder seltener - mehrere Hydroxyl-Einheiten durch Wasserstoffatome ersetzt wurden. Desoxyaldosen kommen hierbei häufiger in der Natur vor als Desoxyketosen. Einer der bekanntesten natürlich vorkommenden Desoxyzucker ist 2-Desoxy-D-ribose, ein wichtiges Strukturelement der DNA. Die in Pektinen häufig vorkommende L(+)-Rhamnose oder die als Baustein der Blutgruppensubstanzen wichtige L(-)-Fucose sind in Abb. 37 gezeigt.<sup>[66]</sup>

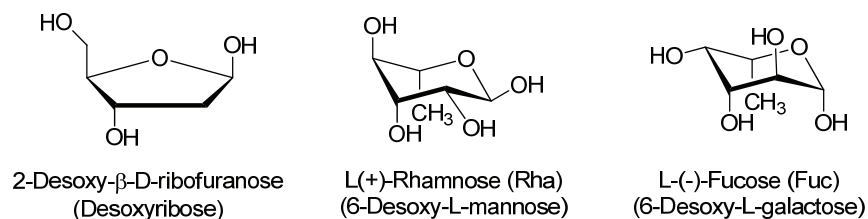


Abb. 37: Auswahl wichtiger Desoxyzucker.<sup>[66]</sup>

Ein großer Teil der biologisch aktiven Naturstoffe liegt in glycosylierter Form vor.<sup>[67,68]</sup> Da die Zuckerreste häufig für die Bioaktivität wichtig sind, können durch Veränderungen der Glycosylierungsmuster der Ausgangsstrukturen (Glycorandomisierung) modifizierte Moleküle mit neuen Aktivitäten entstehen z.B. Antibiotika<sup>[69]</sup>. Abb. 38 gibt einen Ausschnitt an Desoxy-hexosen.

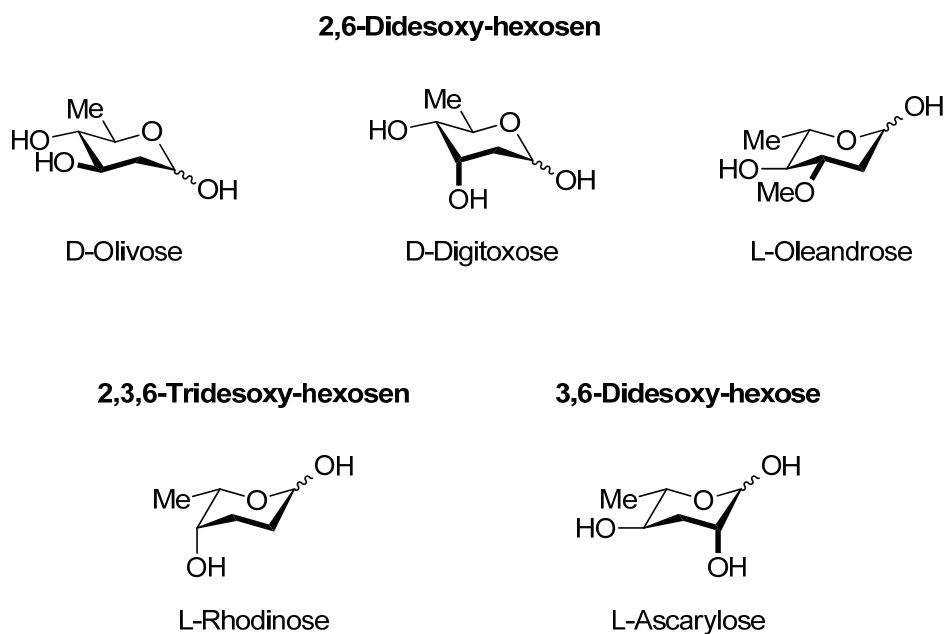


Abb. 38: Liste repräsentativer Desoxyzucker.<sup>[65a]</sup>

Synthetisch lassen sich Desoxyzucker (hier Hexosen) über verschiedene Methoden herstellen:<sup>[65a]</sup>

- „Klassische“ *ex-chiral-pool* Strategie

Die stereoselektive Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts stellt einen zentralen Punkt bei der Synthese von Desoxy- und Aminodesoxyzuckern. Als Startmaterialien finden vor allem enantiomerenreine Amino- und Hydroxysäuren Anwendung, selten auch andere chirale Edukte wie Parasorbinsäure<sup>[70]</sup> oder Argentilacton<sup>[71]</sup>. Abb. 39 zeigt eines der frühesten Beispiele der *ex-chiral-pool*-Synthesen von Berti *et al.* ausgehend von (S)-(+)- $\gamma$ -Carboxy- $\gamma$ -butyrolacton.<sup>[65c]</sup>

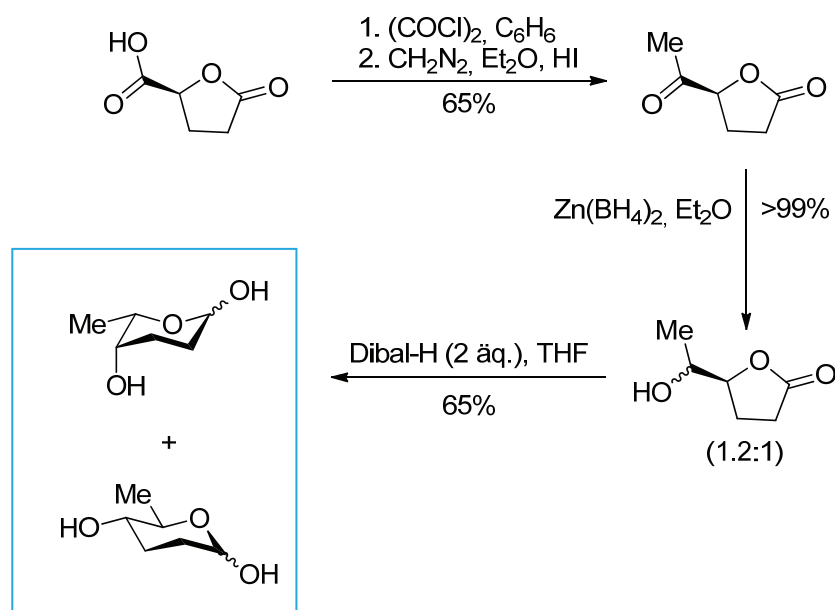


Abb. 39: Darstellung von D-Amicetose (unteres Produkt) und L-Rhodinose (oberes Produkt).<sup>[65a]</sup>

#### - Asymmetrische Oxidationsstrategien

Die Totalsynthese von Desoxyzuckern, ausgehend von prochiralen Substanzen, ist durch enantioselektive und katalytische Oxidationsmethoden in den Fokus der Desoxyzucker-Synthese gerückt. Insbesondere asymmetrisch-gesteuerte Edukte und hierbei vor allem Alkene stellen durch die von Sharpless eingeführte Epoxidierung und später die asymmetrische Dihydroxylierung interessante Ausgangsmaterialien dar. So konnte die Gruppe von Babine<sup>[65c]</sup> bzw. die Gruppe von Takano<sup>[65d]</sup> 2,6-Didesoxyzucker wie D-Digitoxose herstellen (Abb. 40).<sup>[65a]</sup>

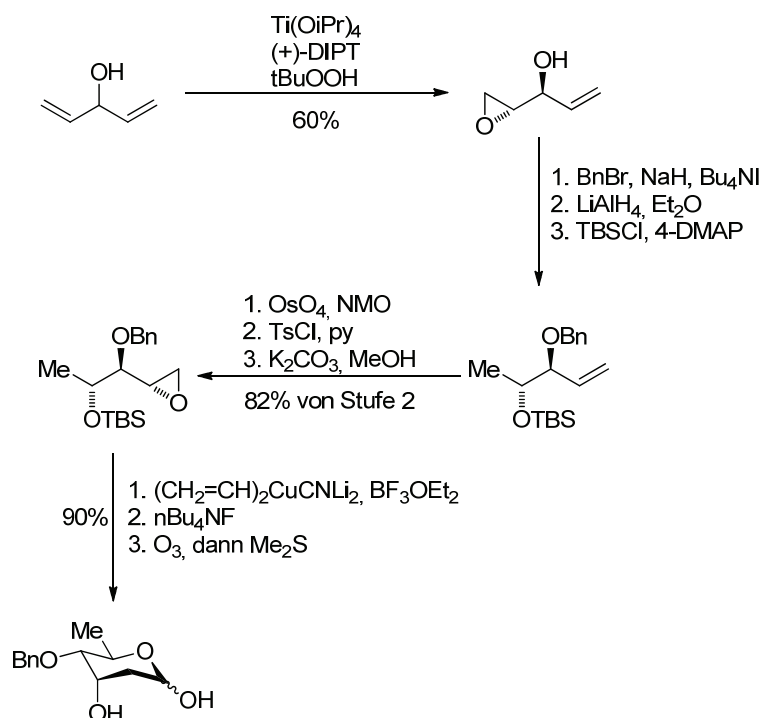


Abb. 40: Asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless; Produkt: 4-O-Benzyl-D-digitoxose.<sup>[65a]</sup>

#### - Cycloadditionsstrategien

Für die Synthese von Desoxyzuckern werden häufig  $[2+2]$ <sup>[72]</sup>,  $[3+2]$ <sup>[73]</sup> und  $[4+2]$ <sup>[65]</sup> Cycloadditionen verwendet. Ausgehend von Vorstufen ohne Kohlenhydratgerüst stellt diese Methode eine effiziente Route für die Synthese von O-heterocyclischen Molekülen dar. Abb. 41 zeigt eines der ersten entwickelten Cycloadditionsprotokolle von *Schmidt et al.* für die Konstruktion von Desoxyzuckern.<sup>[74]</sup> Diese inverse Hetero-Diels-Alder-Reaktion zeigt eine effiziente Route zu 3,4-Dihydro-2H-Pyranen.<sup>[65a]</sup>

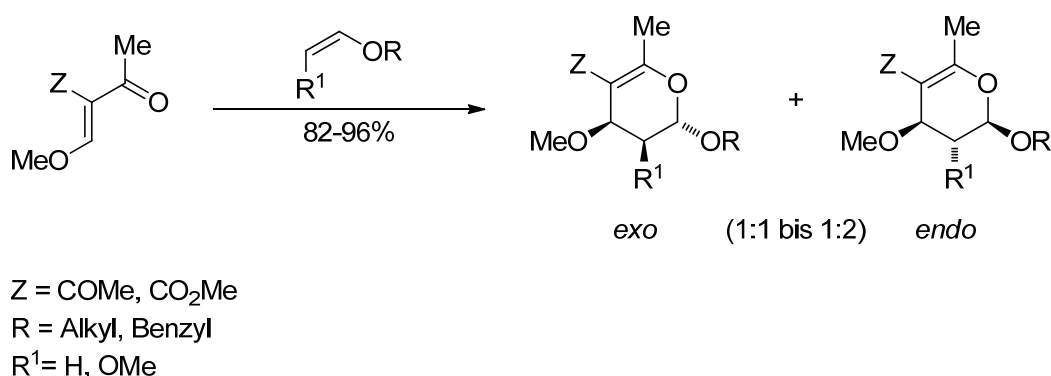


Abb. 41: Cycloadditionsprotokoll, entwickelt von Schmidt *et al.* für die Konstruktion von Desoxyzuckern.<sup>[65,74]</sup>

- Organometall-basierte Ringschluss-Techniken

In neuerer Zeit konnten durch den Einsatz von Organometall-Reagenzien und Übergangsmetall-basierten Katalysatoren ebenfalls Desoxyzucker mit hohen Ausbeuten und guten Chemoselektivitäten generiert werden. Besonders der Ringschluss von heterocyclischen Systemen stellt einen Fortschritt dar, da diese Systeme mit „traditionellen“ Methoden oftmals nicht hergestellt werden können. Vor allem die Ringsschlussmetathese<sup>[75]</sup> und die Cyclisierung mittels Metall-Carbenoid-Komplexen<sup>[76]</sup> sind im Hinblick auf die Totalsynthese von Interesse (Abb. 42).<sup>[65a]</sup>

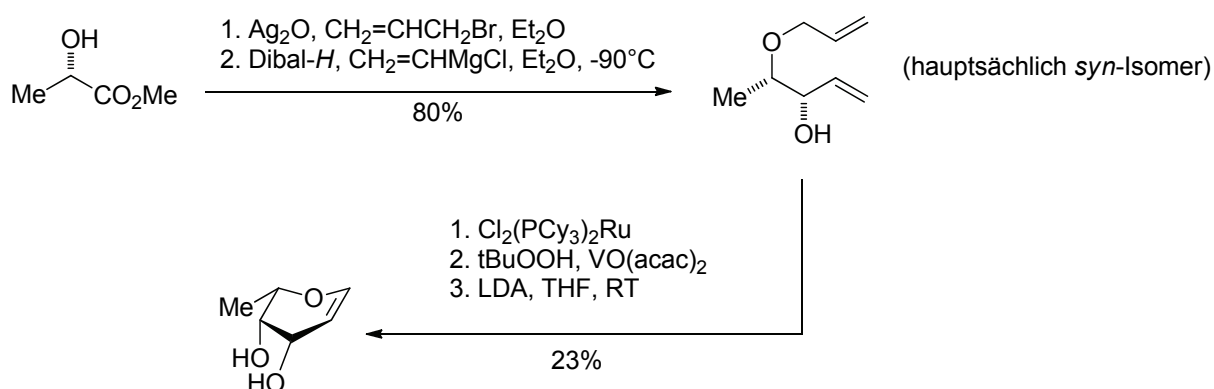


Abb. 42: Synthese von L-Fucal mit RCM als Schlüsselschritt.<sup>[65a]</sup>

- Biotransformationen

In der organischen Synthese gewinnen Biotransformationen zunehmend an Bedeutung. Tatsächlich gibt es einige Herangehensweisen für die Totalsynthese von Desoxyzuckern, wobei bei ein oder auch mehreren Schritten der Einsatz von Enzymen involviert ist. Enzymatische Reduktionen<sup>[77]</sup> und enzymatische C-C-Verknüpfungsreaktionen<sup>[55,78a-d]</sup> stellen z.B. effiziente Methoden zur Synthese von Desoxyzuckern dar.<sup>[65a]</sup> Abbildung 43 zeigt die von Fessner *et. al.* entwickelte Route für die Synthese von L-Fucose-Analoga.<sup>[78e]</sup>

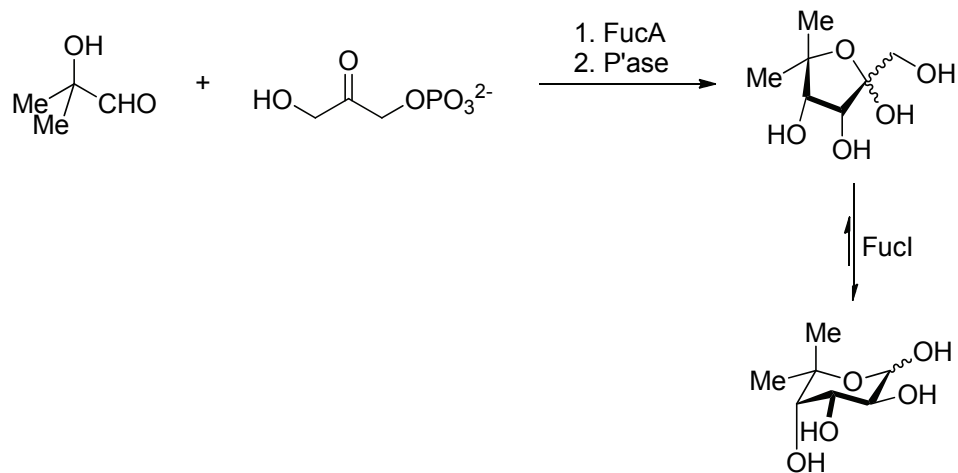


Abb. 43: Kurze enzymatische Route für die Synthese von L-Fucose-Analoga, hier beispielhaft die 6-Desoxy-5-C-Methyl-L-*galacto*-hexose.<sup>[65a]</sup>



## 2. Aufgabenstellung und Ausgangssituation

Eine Vielzahl an Naturstoffen, die als Medikamenten Einsatz in der Behandlung von bakteriellen Infektionen sowie Pilzinfektionen von Mikroorganismen im klinischen Gebrauch oder Krebs- und anderen Erkrankungen finden, werden in glykosylierter Form hergestellt.<sup>[79]</sup> Strukturelle Eigenschaften der funktionellen Gruppen von Zuckern wie Position und Grad der Desoxygenierung nehmen z.B. großen Einfluss auf die Bioaktivität oder pharmakokinetischen Eigenschaften der Medikamente.<sup>[80]</sup> Die chemische Desoxygenierung durch Totalsynthese<sup>[81]</sup> oder auch regiospezifisch aus natürlichen Monosacchariden<sup>[82]</sup> stellt eine große Herausforderung wegen der Notwendigkeit des Einsatzes vieler Schutzgruppen dar. Die direkte biokatalytische Carboligation von Desoxyzuckern würde einen allgemeinen, stereoselektiven Zugang zu Kohlenhydraten ermöglichen. Durch die Wahl des Enzyms und der Aldolkomponenten könnte die Regiokontrolle über den Grad der Desoxygenierungsstellen gesteuert werden.<sup>[83]</sup>

Mit der von *Dr. Madhura Rale* im Arbeitskreis von *W.-D. Fessner* entwickelten Strategie zur Kupplung verschiedener Donor- und Akzeptorsubstrate (Abb. 44) gelang im Jahr 2010 die Synthese verschiedener Desoxyzucker durch Enzymkatalyse. Die Transaldolase B – Mutante F178Y (TaIB<sup>F178Y</sup>) und die strukturverwandte Fructose-6-Phosphat-Aldolase (FSA) katalysieren stereospezifisch die C-C-Verknüpfung eines Donorsubstrats (Keton) mit einem Akzeptorsubstrat (Aldehyd) in der *D-threo* Konfiguration.<sup>[83]</sup>

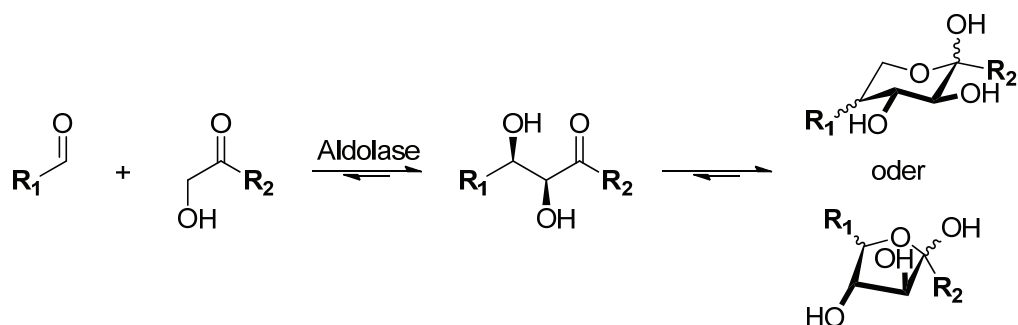


Abb. 44: Regioselektive Aldolase-katalysierte C-C-Verknüpfung.

Es konnte dabei gezeigt werden, dass 1-Hydroxypropanon (HP) als Donorsubstrat von FSA<sup>wt</sup> mit verschiedenen Aldehyd-Komponenten umgesetzt wird. Als inaktiv erwiesen sich bislang Propanon (DMK) und Butanon (MEK), die keine 1-Hydroxy-2-methyl-Einheit besaßen. Da die Akzeptortoleranz beider Aldolasen breit ist, sollten ergänzend verschiedene Donorsubstrate mit systematisch veränderter Konstitution, aufbauend auf den bisherigen Erkenntnissen, hergestellt werden um die Donortoleranz weitergehend kartieren zu können, bzw. um das Protein Engineering für eine

Expansion der Toleranz zu ermöglichen. Für die Synthese solcher  $\alpha$ -Hydroxymethylketone eröffnen sich verschiedene präparative Möglichkeiten, wie Abb. 45 zeigt:

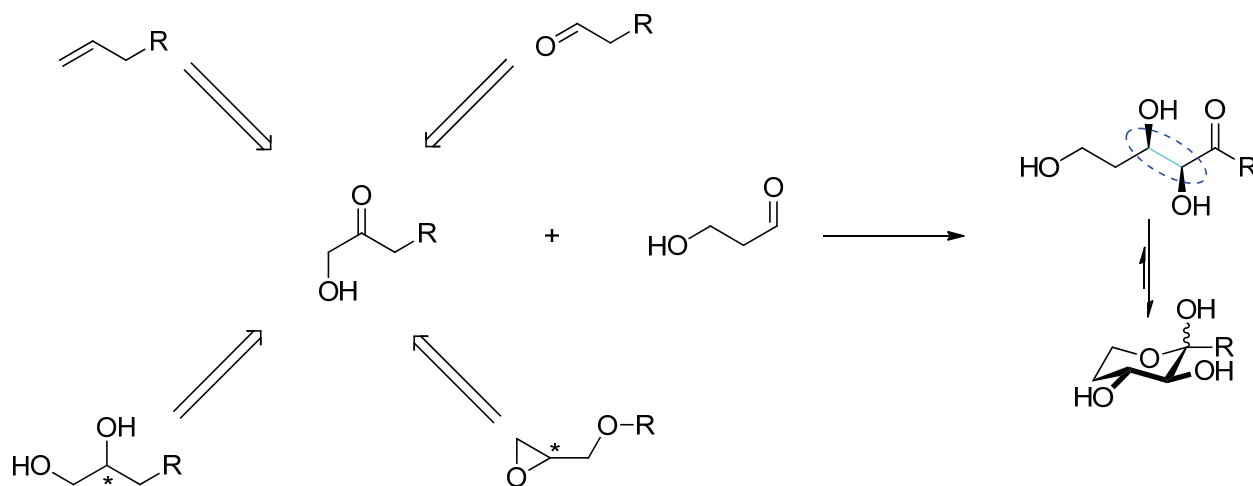


Abb. 45: Synthesestrategien für  $\alpha$ -Hydroxyketone und in türkis markierte C-C-Verknüpfungsreaktion der Donorsubstrate mit 3-Hydroxypropanal (3-HP).

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Synthese geeigneter  $\alpha$ -Hydroxyketone, die durch gezielte enzymatische Reaktion mit einem einfachen Aldehyden (3-HP) weiter zu entsprechenden Desoxyzuckern umgesetzt werden könnten. Für den Rest R wurden aufbauend auf den bisher erzielten Ergebnissen verschiedene Überlegungen getroffen:

- Lineare Verlängerung der Alkylkette
- Verzweigungen der Alkylkette in Position 3 und 4
- Einführung von Heteroatomen (O, N, S)
- Einführung von funktionellen Gruppen (Allylether, Propargylether)
- Alkoholderivate
- Cyclische Verbindungen etc.

Als entscheidender Schritt sollte die enzymkatalysierte Aldoladdition mit geeigneten Varianten der aus *E. coli* stammenden Fructose-6-phosphat-Aldolase FSA bzw. der Transaldolase B<sup>F178Y</sup>-Mutante durchgeführt werden. Derartige Umsetzungen führen, wie bisherige Forschungsergebnisse zeigen konnten, hoch stereoselektiv zu nur einem Diastereomer: dem (3*S*,4*R*)-Produkt. Neben einer Charakterisierung der einzelnen Desoxyverbindungen sollten die Reaktionen kinetisch untersucht und die Reaktions-Parameter optimiert werden.

### 3. Allgemeiner Teil

#### 3.1 Chemische Synthese verschiedener $\alpha$ -Hydroxyketone als Donor-Substrate

Optisch aktive  $\alpha$ -hydroxyfunktionalisierte Verbindungen wie Carbonsäuren, Aldehyde und Ketone stellen für die asymmetrische Synthese wertvolle Bausteine dar, denn ihre vielfältigen funktionellen Gruppen lassen sich einfach in andere Funktionalitäten wie Diole, Halogenid- oder Aminderivate und Epoxide umwandeln. Hierbei sind  $\alpha$ -Hydroxyketone mit ihren verschiedenen Transformationsmöglichkeiten von besonderem Interesse.<sup>[35d]</sup> Aber nicht nur als Baustein oder chirale Vorstufe sind solche  $\alpha$ -Hydroxyketone interessant – mit dem Konzept der D-Fructose-6-phosphat-Aldolase FSA und der Transaldolase TalB konnte die Nutzung durch Umsetzung unphosphorylierter  $\alpha$ -Hydroxyketone wie Dihydroxyaceton, Hydroxyaceton und Hydroxybutanon nicht nur erweitert werden, die Synthese neuartiger  $\alpha$ -Hydroxyketone und anschließende enzymatische Umsetzung resultiert in neuartigen Desoxyzuckern, deren enantiomerenreine chemische Synthese sonst als schwierig und aufwendig gilt.<sup>[84]</sup>

Um die Toleranz von TalB- und FSA-Varianten für die Synthese von Desoxyzuckern zu validieren, sollten daher verschiedene  $\alpha$ -Hydroxyketone als mögliche Donorsubstrate hergestellt und anschließend in einer enzymatischen Aldolreaktion mit einem Akzeptor umgesetzt werden. Bereits 2011 konnten in Kooperation mit den Gruppen von *P. Clapes* (CSIC Barcelona) und *G. Sprenger / A. Samland* (Universität Stuttgart) verschiedene Donor- und Akzeptormoleküle getestet werden (Abb. 46).<sup>[83]</sup>

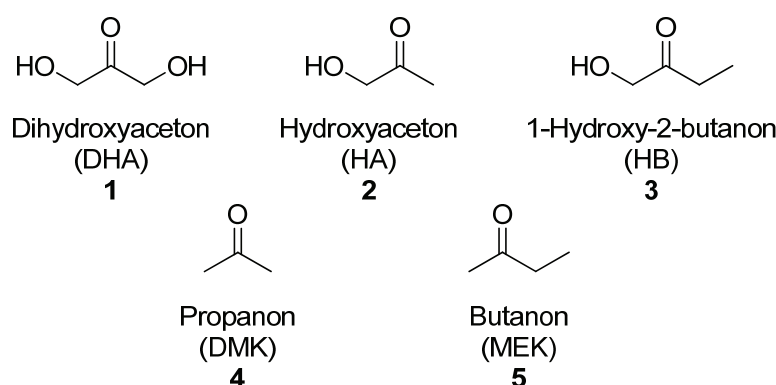


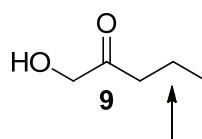
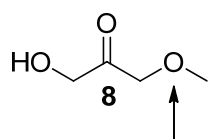
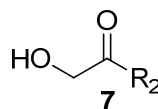
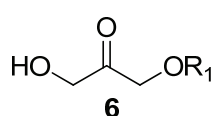
Abb. 46: Getestete aktive (DHA, HA, HB) und inaktive (DMK, MEK) Donorsubstrate **1 – 5**.<sup>[83]</sup>

Als geeignetes Donorsubstrat stellten sich Dihydroxyaceton **1**, Hydroxyaceton **2** und 1-Hydroxy-2-butanon **3** heraus. Mit Propanon und Butanon wurde auch bei hohen Substratkonzentrationen kein Umsatz beobachtet. Das  $\alpha$ -Hydroxyketon-Strukturelement ist offenbar ausschlaggebend für die

Bindung und Aktivierung des Donorsubstrats. Auf Basis dieser Erkenntnis sollten daher weitere  $\alpha$ -Hydroxyketon-Derivate synthetisiert werden, die in Position 3 bzw. 4 strukturell weiter variierbar wären (Abb. 47).

**Dihydroxyacetone-Derivate**

**Hydroxyacetone-Derivate**



z.B. linearer Alkylether

z.B. linearer Alkylrest

Abb. 47: Ausgewählte Beispiele für neue  $\alpha$ -Hydroxyketon-Derivate.

Bei der Synthese der  $\alpha$ -Hydroxyketon-Donorsubstrate wurden im Hinblick auf die Verfügbarkeit passender Edukte drei verschiedene Hauptrouten betrachtet (Abb. 48):

- Oxidation von  $\alpha$ -Olefinen
- Selektive Oxidation von 1,2-Diolen
- Terminale Epoxide als Startmaterialien

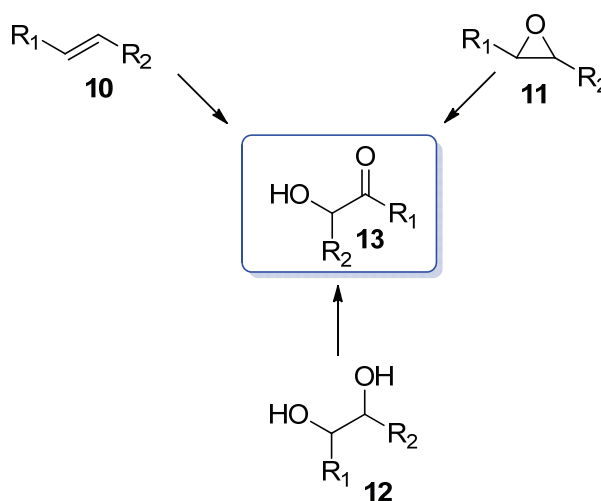


Abb. 48: Drei ausgewählte Hauptrouten für die Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyketon-Substraten.

Mit dieser Synthesestrategie lassen sich sowohl lineare als auch verzweigte 1-Hydroxy-2-alkanone herstellen. Mit den daraus gewonnenen Erfahrungen sind diese Routen auch auf Ether-Varianten und verschiedene andere  $\alpha$ -Hydroxyketone übertragbar.

### 3.1.1. Synthese linearer und verzweigter 1-Hydroxy-2-alkanone

Die Synthese linearer und verzweigter 1-Hydroxy-2-alkanone kann chemisch auf verschiedenen Wegen durchgeführt werden. Besonders die Oxidation terminaler Olefine und die selektive Oxidation sekundärer Alkohole in 1,2-Diolen rücken hierbei in den Fokus, da sie in einer einstufigen Synthese mit kommerziell zugänglichen Startsubstanzen zum 1-Hydroxy-2-alkanon führen (Abb. 49).

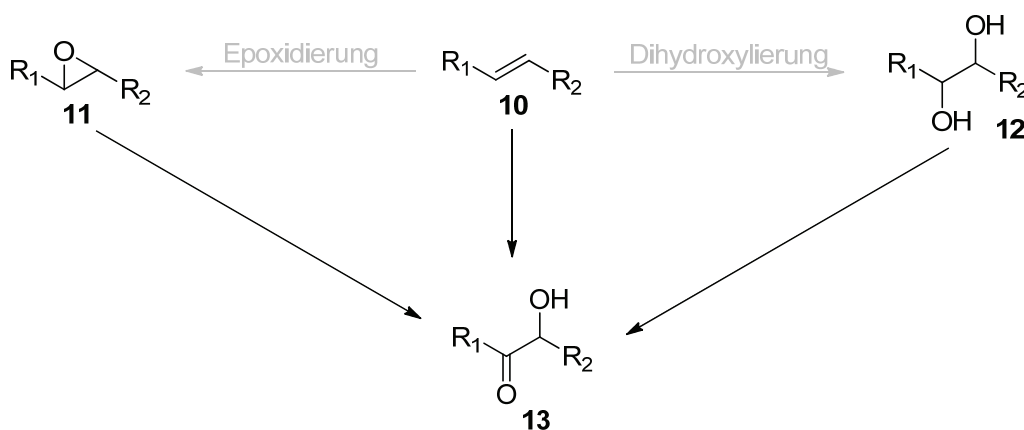


Abb. 49:  $\alpha$ -Hydroxyketone aus Olefinen, Epoxiden und Diolen.<sup>[34e)]</sup>

Da 1-Hydroxy-2-butanon **3** bereits positiv mit FSA und TalB getestet werden konnte, war zunächst die Einführung höherer Homologer sinnvoll. Eine Verlängerung der Kette auf bis zu sieben Kohlenstoffatome scheint hierbei sinnvoll um später systematische Strukturvariationen in Form von verzweigten Konstitutionsisomeren und heteroanalogen Verbindungen mit ähnlichem räumlichen Anspruch zu synthetisieren.

#### Selektive Oxidation von Diolen

Eine einfache Methode zur Herstellung von 1-Hydroxy-2-alkanonen ist die sekundär-selektive Oxidation ausgehend von 1,2-Diolen mit Oxohalogeniden wie Natriumhypochlorid<sup>[85]</sup>, Calcium<sup>[86]</sup>- und Methylhypochlorit<sup>[87]</sup>, Hypofluorige Säure<sup>[88]</sup> oder Natriumbromat<sup>[89]</sup> kombinierbar mit Cerium(IV)-Reagenzien<sup>[90]</sup> (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausgewählte Beispiele oxohalogener Reagenzien für die selektive Oxidation von Diolen.<sup>[91]</sup>

Nr.	Substrat	Oxidationsmittel	Nr.	Produkt	Ausbeute [%]	Ref.
14		NaOCl, CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	15		73	85
16		NaBrO <sub>3</sub> , NaHSO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> O	17		89	89
18		Ce(SO) <sub>4</sub> , NaBrO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, 80°C	19		50	90

Bereits 1980 stellte *R. V. Stevens* die Oxidation von sekundären Alkoholen zu Ketonen mit NaOCl in Anwesenheit von Essigsäure vor (Abb. 50).<sup>[85]</sup> Der einleitende Schritt dieser Reaktion ist die Bildung von hypochloriger Säure aus NaOCl und Essigsäure. Das elektrophile Halogen reagiert anschließend mit dem sekundären Alkohol. Durch Wasserstoff-Abstraktion erhält man das gewünschte Keton.

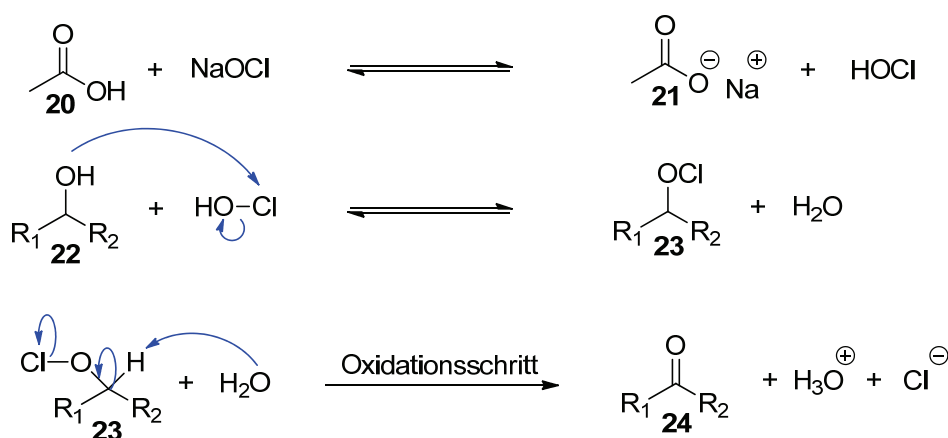


Abb. 50: Vorgeschlagener Mechanismus zur Oxidation eines sekundären Alkohols mit NaOCl.

Abb. 51 zeigt die mit der NaOCl-Methode hergestellten Hydroxyalkanone die mit Ausbeuten von 44 – 75 % erhalten wurden. Nach extraktiver Aufarbeitung erhält man die linearen C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Derivate in moderater bis guter Ausbeute in sehr guter Qualität. Mit steigender Kettenlänge steigt die erhaltene Ausbeute, was durch die effizientere Produktextraktion aus der wässrigen Phase wegen der Abnahme der Polarität der Produkte zu erklären ist. Da die Aufarbeitung extraktiv erfolgt, verringern längere Alkylketten den Verbleib in der wässrigen Phase, was zu einer besseren Ausbeute führt. Destillative Aufarbeitung führt zu weitaus niedrigeren Ausbeuten, da durch hohe Temperaturen Kondensationsprodukte entstehen können. Eine extraktive Aufreinigung ist daher bevorzugt. Eine Oxidation des primären aliphatischen Alkohols zur Säure konnte nicht beobachtet werden, somit stellt diese Methode eine direkte, einfache und kostengünstige Variante für die Herstellung von α-Hydroxyketonen mit linearem Alkylrest R dar.

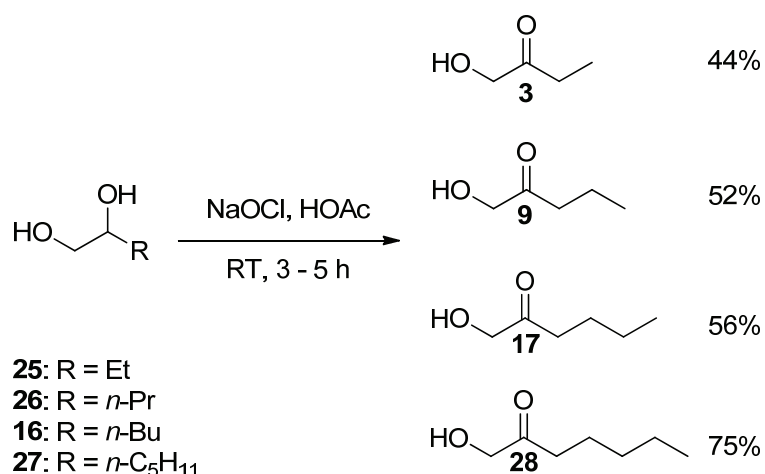


Abb. 51: Synthese der linearen Verbindungen **3**, **9**, **17** und **28** mit NaOCl.

Die Edukte dieser Verbindungen sind kommerziell verfügbar und kosten zwischen 5 - 77€ / 50 g. Die relativ kurzen Reaktionszeiten und milden Temperaturen (RT) der einstufigen Synthese sind hier von Vorteil.

Da Natriumhypochlorit durch Disproportionierung Kochsalz und Natriumchlorat bildet, verliert eine NaOCl-Lösung auch unter Kühlung an Aktivität (Abb. 52). Temperaturen von mehr als 40 °C sollten bei Einsatz von Natriumhypochlorit nicht überschritten werden.



Abb. 52: Zersetzung von NaOCl.

Daher muss die Lösung vor Verwendung iodometrisch mit Kaliumiodid, Salzsäure und Natriumthiosulfat auf ihren Hypochloritgehalt titriert werden. (Abb. 53).

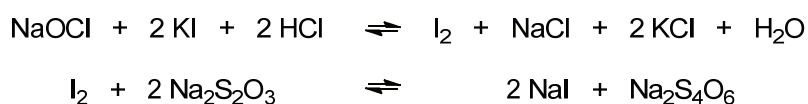
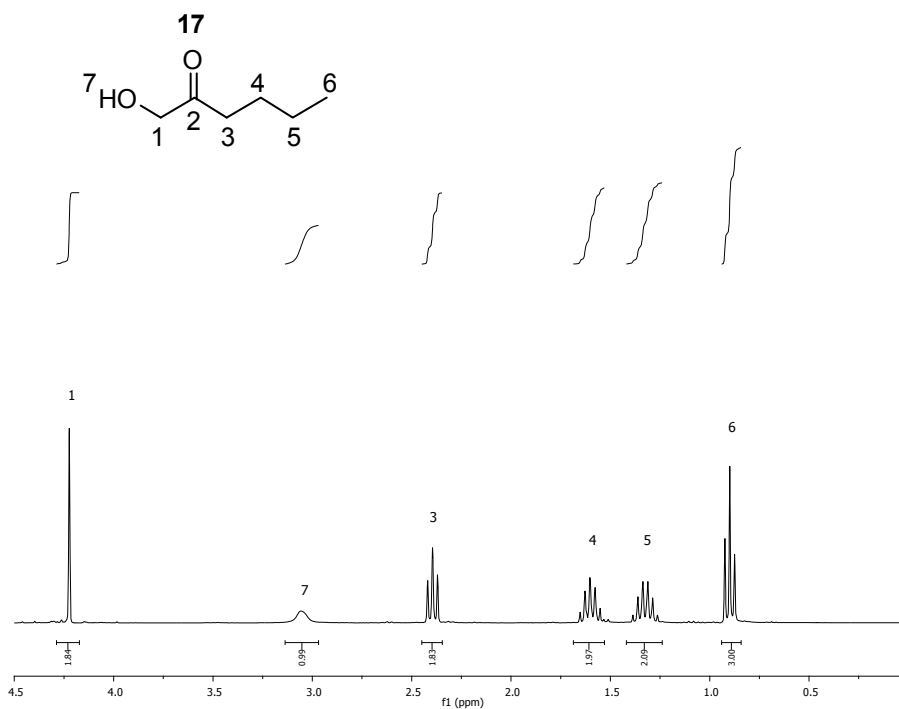


Abb. 53: Iodometrische Bestimmung des Aktivchlorgehalts.

Abb. 54 zeigt exemplarisch die NMR-spektroskopische Auswertung des so hergestellten 1-Hydroxy-2-hexanon **17**. Das charakteristische Aufspaltungsmuster der linearen Alkylkette und des Singuletts für die  $\alpha$ -Methylen-Einheit bei 4.2 ppm im Protonenspektrum zeigt den vollständigen Umsatz, und bestätigt die Regioselektivität der Oxidation.





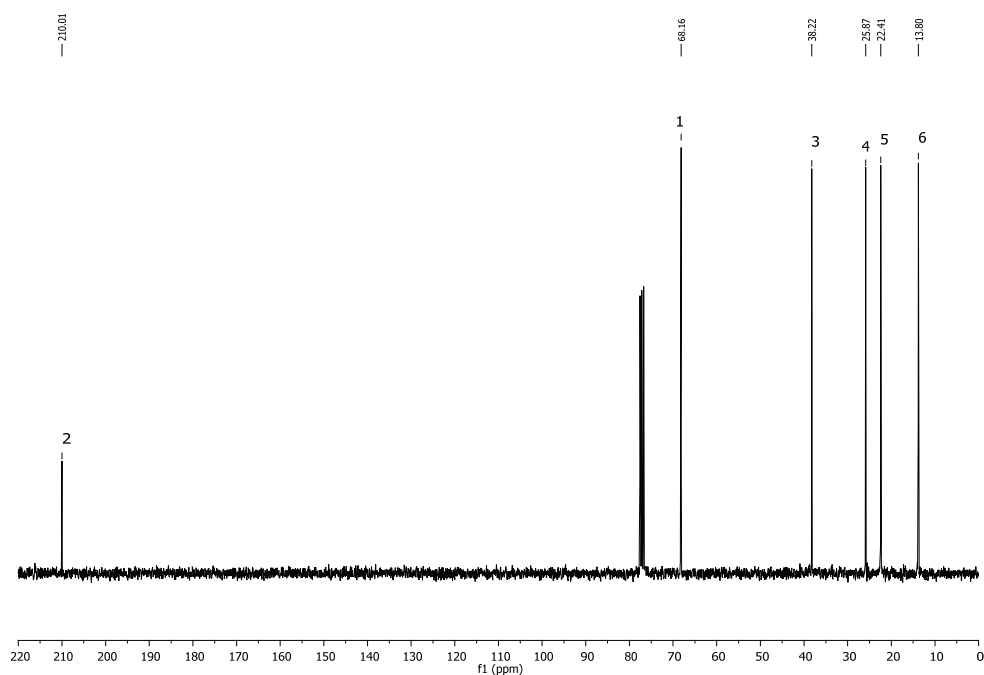


Abb. 54:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von **17**. Charakteristisches Aufspaltungsmuster der linearen Alkylkette mit Zuordnung der einzelnen Signale ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

Eine vergleichbare Methode zur Herstellung der Verbindungen **3**, **9**, **17** und **28** ist die Halogen-induzierte Oxidation von 1,2-Diolen mittels  $\text{Br}_2$  und Bis(tri-*n*-butylzinn)oxid (TBTO).<sup>[92]</sup> Nur sekundäre Alkohole reagieren mit der *in situ* gebildeten Tributylzinnalkoxid-Spezies  $\text{Bu}_3\text{SnOBr}$ , der sekundäre Alkohol wird daher selektiv oxidiert (Abb. 55).<sup>[92c]</sup>

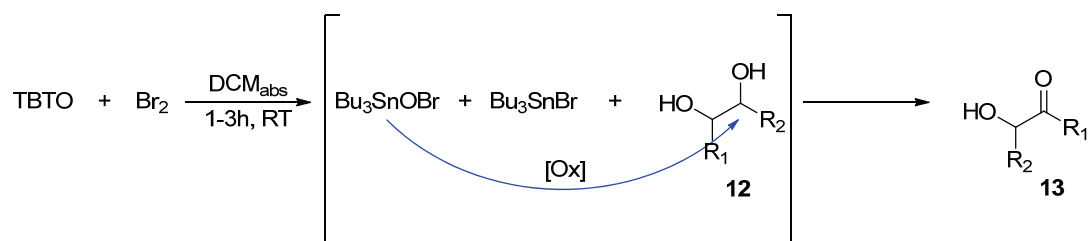


Abb. 55: Selektive Oxidation mittels Zinn /  $\text{Br}_2$ .<sup>[92c]</sup>

Milde Reaktionsbedingungen wie Raumtemperaturen und Dichlormethan als Lösungsmittel lassen diese Oxidationsmethode attraktiv erscheinen. Tabelle 3 gibt einige Beispiele mit Ausbeuten wieder, wobei neben 1,2- auch 1,3-Diolen verwendet wurden.

Tabelle 3: Selektive Oxidation verschiedener Dihydroxy-Komponenten nach Y. Ueno und M. Okawara.<sup>[92c]</sup>

Nr.	Diol	Nr.	Produkt	Ausbeute [%]
29		30		76
31		32		86
25		3		68
33		34		66

Der Vorteil dieser Oxidationsmethode liegt ebenfalls wie bei den Oxohalogeniden in der Selektivität für sekundäre Alkohole. Die Verfügbarkeit von Hexabutyldistannoxan (TBTO), das verwendete Lösungsmittel Dichlormethan und die Reaktionsführung bei Raumtemperatur sind bei dieser Syntheseroute von Vorteil (Abb. 56).

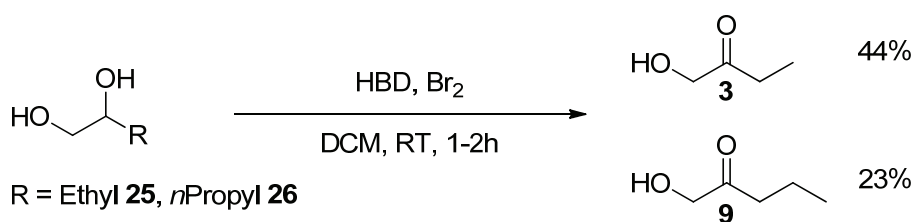


Abb. 56: Allgemeine Reaktionführung für die Oxidation von 1,2-Butandiol **25** und 1,2-Pentandiol **26** zum  $\alpha$ -Hydroxyketon **3** und **9**.

Nach eigenen Erfahrungen mit dieser Methode verlief die Oxidation mittels TBTO mit 44%iger Ausbeute nach destillativer Aufarbeitung für 1-Hydroxy-2-butanon **3** und nur mit 23%iger Ausbeute für

1-Hydroxy-2-pentanone **9**. Trialkylzinn-Verbindungen sind hochtoxisch, da sie in der Lage sind, bestimmte Proteine durch Wechselwirkung mit Schwefel aus Aminosäuren wie z.B. Cystein zu denaturieren. Ihre Entsorgung ist teuer und mit einer Masse von 596.12 g / mol ist TBTO für äquimolare Syntheseansätze sehr problematisch. Da für höhere Alkyl-Homologe die Ausbeute wegen Trennproblemen sinkt und die Methode für Dihydroxyaceton-Derivate keinen Umsatz zeigte, wurde diese Alternative nicht weiter verfolgt.

### *Oxidation terminaler Olefine mit Kaliumpermanganat*

Die Oxidation von Alkenen durch Kaliumpermanganat im Sauren ist eine präparativ besonders einfache Methode, um zu  $\alpha$ -Hydroxyketonen zu gelangen. Bereits 1979 konnten *Lee et al.*<sup>[33]</sup> zeigen, dass einfache Alkene mit  $\text{KMnO}_4$  direkt zum  $\alpha$ -Hydroxyketon in Ausbeuten von bis zu 88 % oxidiert werden können. 2006 wurde von *Bonini et al.*<sup>[93a]</sup> diese alte Route aufgegriffen und in ihrer Anwendung erweitert, um Schlüsselkomponenten in der Synthese  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Lactonsystemen zu generieren (Abb. 57).

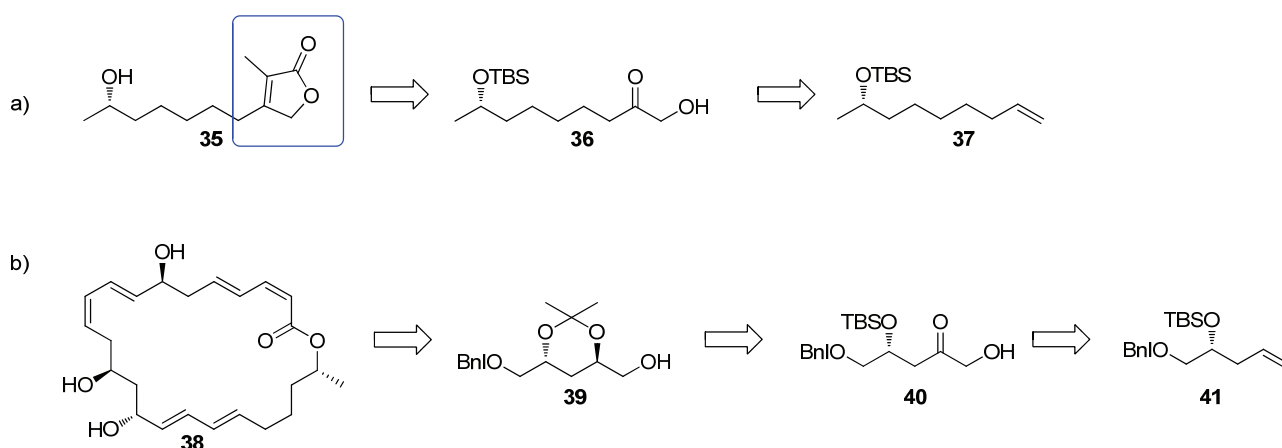


Abb. 57: a) Retrosynthetische Betrachtung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactonsystems Seiridin **35**. b) Retrosynthetische Schlüsselschritte auf dem Weg zum Macrolacton „Macrolactin A“ **38**.

Anhand von DFT-Berechnungen wurde der allgemeine Oxidationsmechanismus von Permanganat über zwei mögliche Reaktionswege untersucht: die (3+2)-Cycloaddition und die (2+2)-Cycloaddition (Abb. 58).<sup>[94]</sup>

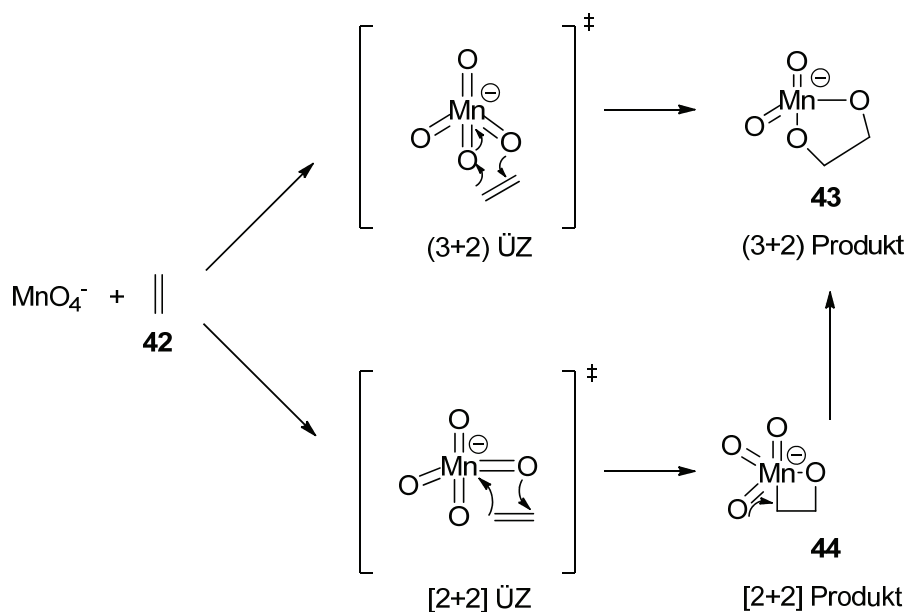


Abb. 58: Mechanistische Details der Permanganat-Oxidation von Alkenen.<sup>[94a]</sup>

Der  $\text{OsO}_4$ -ähnliche Oxidationsmechanismus verläuft den Berechnungen zufolge bevorzugt über den  $(3+2)$ -Übergangszustand, wobei ein cyclisches Mangan(VI)-Ester-Intermediat **43** gebildet wird. Die anschließende Hydrolyse führt zum beobachteten Diol-Endprodukt. 2010 konnten *Schmid et al.* zeigen, dass die Hydrolyse des cyclischen Esters bei hohem pH-Wert bevorzugt ist und somit zu Diol-Produkten führt (Abb. 59).<sup>[95]</sup>

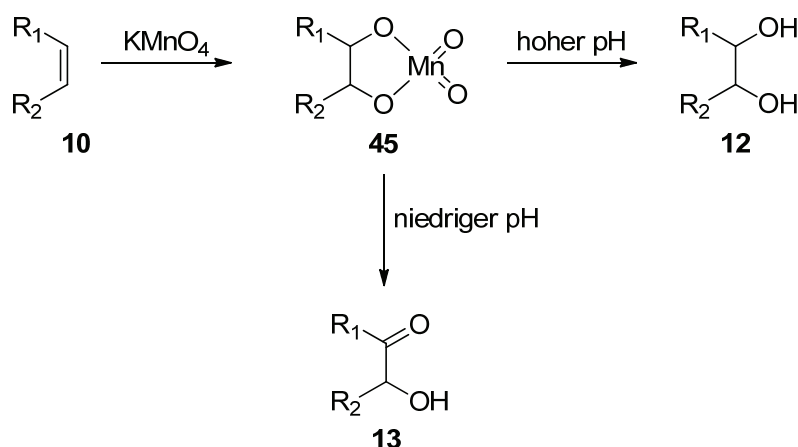
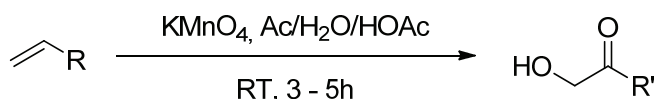


Abb. 59: pH-abhängige Oxidationswege der Permanganat-Oxidation.<sup>[95]</sup>

Ein Absinken des pH-Werts auf pH = 3 zeigt, dass im Säuren die oxidative Spaltung des Mangan-Ester-Intermediats bevorzugt wird, wobei als Hauptprodukt das  $\alpha$ -Hydroxyketon entsteht. Die Methode wurde optimiert, indem anstatt Wasser ein Acetat-Puffer (1 M, pH = 3) mit Aceton im Verhältnis 1:1 Einsatz findet.

Die in dieser Arbeit verwendete Reaktionsführung ist in Abb. 60 dargestellt, die Ausbeuten finden sich in Tabelle 4 wieder.<sup>[93a,b]</sup>



R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> **46**, Bn **47**, *t*Bu **48**, *i*Prop **49**, CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> **50**, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **51**, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **52**, CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **53**

R' = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> **28**, Bn **54**, *t*Bu **55**, *i*Prop **56**, CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> **57**, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **58**, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **59**, CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **60**

Abb. 60: Allgemeine Reaktionsbedingungen für die Oxidation der verwendeten terminalen Olefine mit KMnO<sub>4</sub>.

Die Reaktionsführung aus Abb. 60 kann generell auf alle verwendeten Edukte übertragen werden, mit Ausnahme des gasförmigen *iso*-Penten **49**. Letzteres wurde in der Kälte während ca. 45 min ins Lösungsmittelgemisch einkondensiert und erst im Anschluss die Permanganat-Lösung in der Kälte zugetropft. Nach Beendigung wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt (Abb. 61).

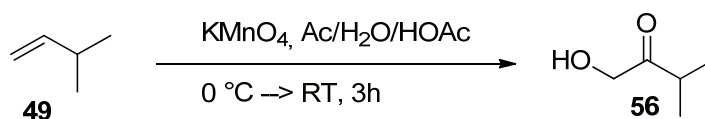
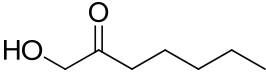
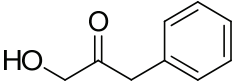
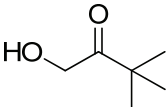
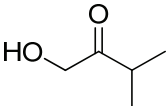
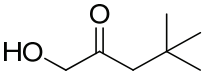
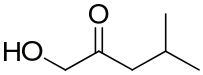
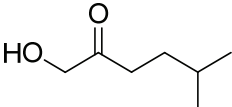
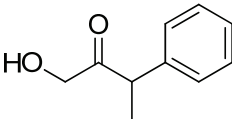


Abb. 61: Oxidation von *i*Penten **49** mit KMnO<sub>4</sub>.

Da durch die Gaseinleitung in der Kälte kein genauer Anfangsgehalt des *iso*-Pentens bestimmt werden konnte, war hier keine Ausbeutenbestimmung möglich.

Tabelle 4: Ausbeuten der  $\text{KMnO}_4$ -Oxidation terminaler Olefine zum  $\alpha$ -Hydroxyketon.

Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
28	1-Hydroxyheptan-2-on		75
54	1-Hydroxy-3-phenylpropan-2-on		85
55	1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-on		35
56	1-Hydroxy-3-methylbutan-2-on		<i>n.b.</i>
57	1-Hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-on		54
58	1-Hydroxy-4-methylpentan-2-on		15
59	1-Hydroxy-5-methylhexan-2-on		38
60	1-Hydroxy-3-phenylbutan-2-on		36

Die kommerzielle Vielfalt terminaler Olefine macht diese Methode attraktiv. Allerdings sind trotzdem manche Edukte nicht verfügbar, oder einzelne sehr teuer. Daher bietet sich für letztere Fälle die einfache Methode einer Methylen-Wittig-Reaktion an, um von Aldehyden zu Olefinen zu gelangen (Abb. 62).<sup>[96]</sup>

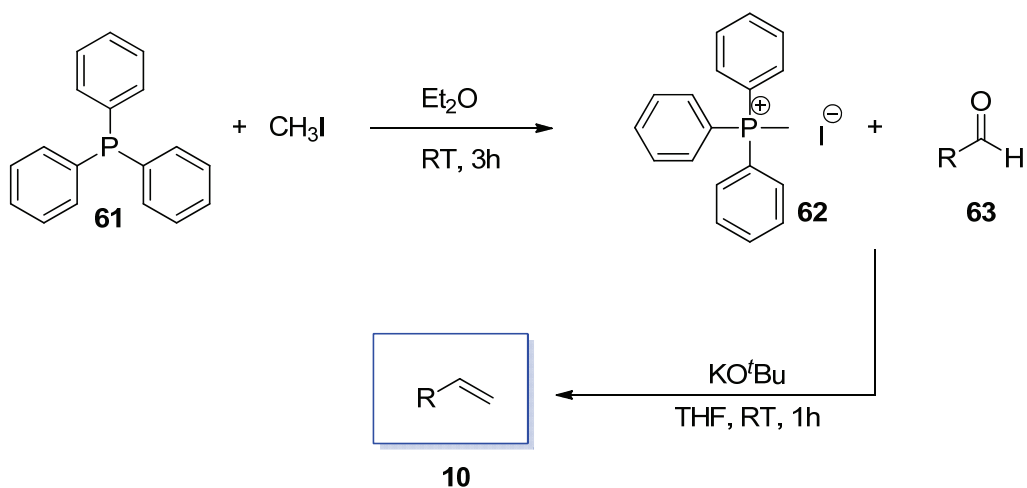


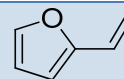
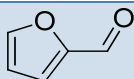
Abb. 62: Wittigreaktion von Triphenylmethylphosphonium-iodid mit einem Aldehyd.

Aus der Perspektive der Atomökonomie ist dieses Verfahren allerdings kaum tragbar und kommt generell nur für teure oder kommerziell nicht zugängliche terminale Olefine in Frage. Zudem ist Methyljodid toxisch und karzinogen.

Tabelle 5 gibt die eingesetzten Edukte, isolierten Produkte, einzelne Reaktionszeiten und Ausbeuten für die in Abb. 62 beschriebene Wittigreaktion wieder.

Tabelle 5: Terminale Olefine.

Nr.	Edukt	Reaktionszeit [h]	Nr.	Produkt	Ausbeute [%]
64		3	65		80
66		1	67		45
68		3	69		11
70		3	53		58



### *RuO<sub>4</sub>-katalysierte Ketohydroxylierung*

2003 wurde von *B. Plietker et. al.* die Methode der RuO<sub>4</sub>-katalysierten Ketohydroxylierung für die Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyketonen eingeführt.<sup>[34]</sup> Bereits 1989 war durch *Mukaiyama et al.* die erste katalytische Oxidation durch ein bimetallisches System von OsO<sub>4</sub> und einem Nickel-Katalysator gezeigt worden (Abb. 63a).<sup>[97]</sup> Hierbei dient Sauerstoff in Anwesenheit von *iso*-Butyraldehyd als stöchiometrischer Reoxidant. Die Reaktion kann als zweistufige Eintopfreaktion bestehend aus Dihydroxylierung und Mono-Oxidation des Diols aufgefasst werden.

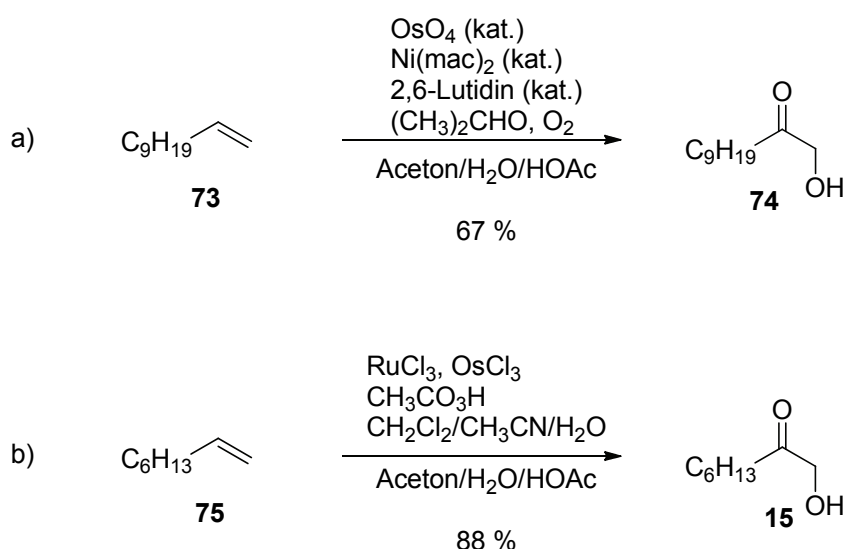


Abb. 63: Ketohydroxylierung verschiedener Olefine. a) Erste katalytische Ketohydroxylierung von *Mukaiyama et al.* 1989. b) Verwendung von RuCl<sub>3</sub> nach *Murahashi et al.* <sup>[34d]</sup>

Der Einsatz von RuCl<sub>3</sub> als Oxidationsmittel für Olefine zur Herstellung von  $\alpha$ -Ketolen wurde bereits von *Murahashi et al.*<sup>[22b,98]</sup> angewendet. Die Verwendung von stöchiometrischen Mengen einer Persäure erzeugt eine Ru(V)-Sauerstoff-Spezies, welches das oxidative Reagenz darstellt (Abb. 63b). Der Mechanismus wurde als Epoxidierung, hydrolytische Ringöffnung und  $\beta$ -H-Eliminierung als finalem Oxidationsschritt postuliert.



$\text{RuO}_4$  ist isoelektronisch zu  $\text{OsO}_4$ , besitzt aber ein signifikant höheres Redoxpotential. Es ist in der Lage, bei der Reaktion mit einem Olefin eine Ruthenium-Peroxoester-Spezies zu bilden, welche im Anschluss zum gewünschten  $\alpha$ -Hydroxyketon zerfällt (Abb. 64).

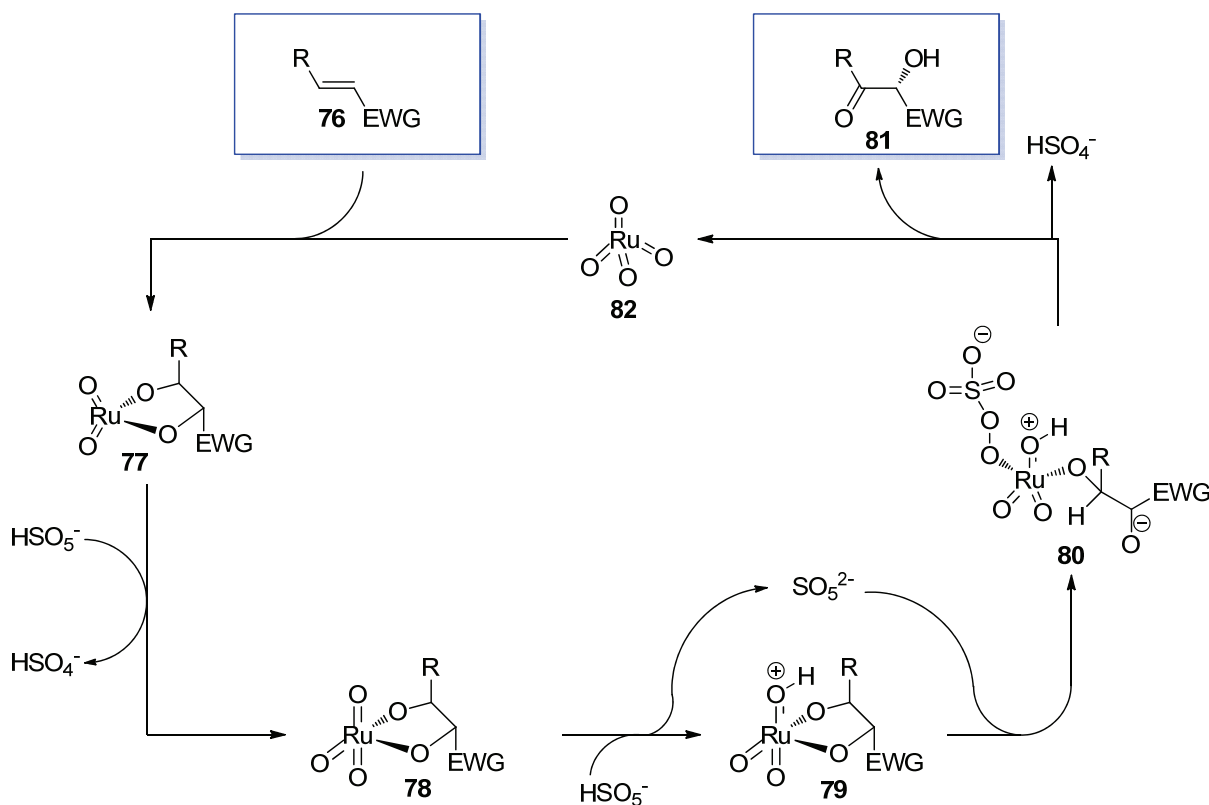


Abb. 64: Postulierter Mechanismus der Ketohydroxylierung.<sup>[34d]</sup>

Die elektronischen Effekte der C-C-Doppelbindung wirken sich deutlich stärker auf die Regioselektivität als auf die Ausbeute aus. Elektronen-ziehende Gruppen in direkter Nachbarschaft zur Doppelbindung steuern die Regioselektivität auf Seiten der  $\alpha$ -Hydroxygruppe. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Natur des Reoxidants, der Base und des stöchiometrischen Verhältnisses der Lösungsmittel großen Einfluss auf die Reaktion haben. Die optimalen Bedingungen für die  $\text{RuO}_4$ -katalysierte Ketohydroxylierung sind im Folgenden aufgezählt:<sup>[34c]</sup>

- 5 Äq. Reoxidant Oxon mit dem Zusatz von 2.5 Äq.  $\text{NaHCO}_3$
- Verhältnis der Lösungsmittel Ethylacetat/Acetonitril/Wasser 6:6:1

Die allgemeine Reaktion wurde nach Abb. 65 durchgeführt.

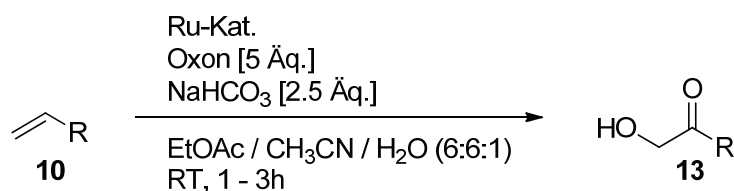


Abb. 65: Allgemeine Reaktionsführung mit Ru-Katalysator.

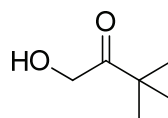
Die Reaktionsführung wurde direkt nach der Vorschrift von Plietker *et al.* übernommen. Die Ausbeuten sind im Vergleich zu den bisher gezeigten Methoden ähnlich. Da die Komponenten des Oxidationsmittels in fester Form eingesetzt werden, ist eine Temperaturkontrolle z. T. schwierig, sodass die entsprechenden Carbonsäuren entstehen können. Auch ein „scale up“ ist bei den einzusetzenden Äquivalenten und dem Lösungsmittelverhältnis schwierig.

Der Katalysator kann zwar mittels Zentrifugation prinzipiell zurückgewonnen werden. Ein Recycling des Ru-Katalysators wurde allerdings hier nicht vorgenommen, da nur in sehr kleinem Maßstab gearbeitet wurde. Tabelle 6 zeigt zusammengefasst die durch RuO<sub>4</sub>-katalysierte Ketohydroxylierung synthetisierten Produkte. Hierbei fallen deutlich die im Vergleich zur NaOCl-Oxidation niedrigeren Ausbeuten für die linearen 1-Hydroxy-2-alkanone **3**, **9** und **17** auf. Dies lässt sich auf die nur sehr begrenzte Temperaturkontrolle, aufgrund der hohen Einsatzmengen der Reaktanten, zurückführen.

Tabelle 6: α-Hydroxyketone.

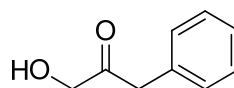
Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>82</b>	1-(Furan-2-yl)-2-hydroxyethanon		15
<b>3</b>	1-Hydroxybutan-2-on		32
<b>9</b>	1-Hydroxypentan-2-on		33
<b>17</b>	1-Hydroxyhexan-2-on		33

55 1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-on



48

54 1-Hydroxy-3-phenylpropan-2-on



44

Es konnte gezeigt werden, dass die Ketohydroxylierung chemoselektiv verläuft, da der elektronische Einfluss von Substituenten die Reaktivität beeinflusst: +I- und +M- Substituenten steigern die Reaktivität, -I- und -M-Substituenten verringern diese (Abb. 66).<sup>[34d]</sup>

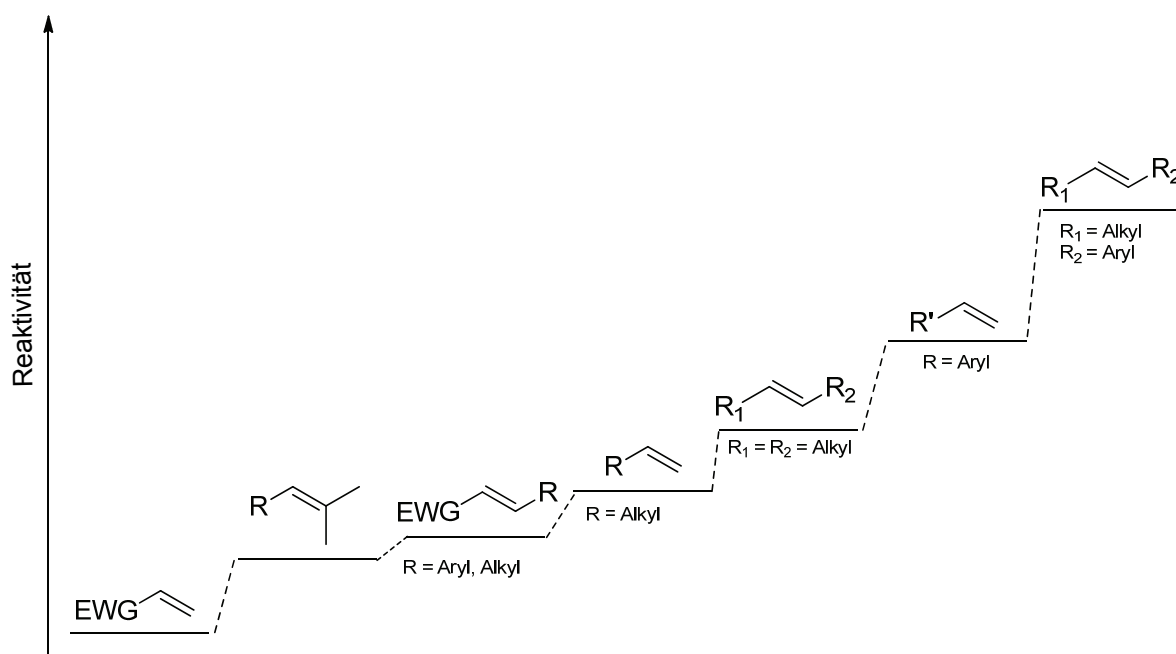


Abb. 66: Reaktivität verschiedener Olefine, abhängig vom Rest R. <sup>[34d]</sup>

Ein großer Vorteil dieser Methode ist die Toleranz gegen verschiedene funktionelle Gruppen, die mit den herkömmlichen Syntheseverfahren eventuell nicht kompatibel sind. Chloride, Acetate oder auch Imide werden unter den angegebenen Reaktionsbedingungen toleriert. Interessant ist die Tatsache, dass Acetale ebenfalls unter diesen Bedingungen oxidiert werden können und keine Hydrolyse stattfindet. Es wird davon ausgegangen, dass die Reaktionszeiten zu kurz sind, um Nebenreaktionen eingehen zu können. Somit könnten theoretisch säurelabile Gruppen wie Acetale als  $\alpha$ -Ketolsubstrate eingeführt werden (Kapitel 3.1.5).

### Thiazolium-Salz katalysierte, selektive Acyloin-Kreuz-Kondensation

Auf dem Gebiet der Thiazolium-katalysierten Acyloin- und Benzoin-Kondensation gibt es seit der Entdeckung der Cyanidionen-katalysierten Benzoin-Kondensation durch *F. Wöhler* und *J. Liebig*<sup>[99]</sup> stetig neue Erkenntnisse, da die Methode der C1-Carboligation an Aldehyden zu  $\alpha$ -Hydroxyketonen führt. Die Acyloin-Synthese durch Kondensation von Aldehyden in Gegenwart niedermolekularer Thiazoliumsalze als Katalysator wurde bereits in den späten 50er Jahren von *R. Breslow* beschrieben.<sup>[100]</sup>

Mit dem Coenzym Thiamin **83** (Vitamin B<sub>1</sub>), das durch das Enzym Thiaminpyrophosphokinase in das biologisch aktive Thiaminpyrophosphat TPP **84** (auch Thiamindiphosphat TDP) umgewandelt wird, nutzt die Natur selbst ein natürliches Thiazoliumsalz, welches aus einer Thiazoliumkern, einem Pyrophosphat-Teil und einer Pyrimidineinheit besteht (Abb. 67).<sup>[35]</sup>

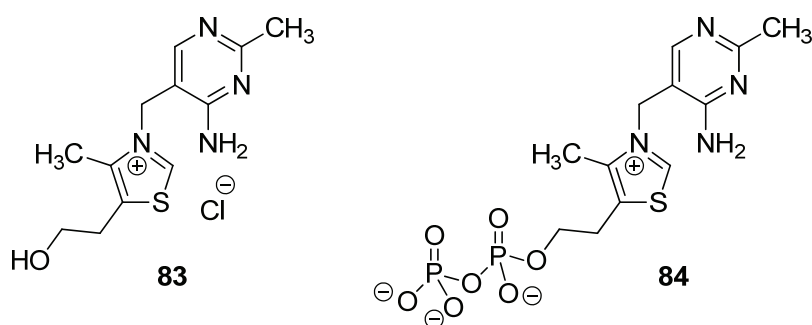


Abb. 67: Coenzym Thiamin **83** (Vitamin B<sub>1</sub>) und biologisch aktive Form **84**.

Es dient unter anderem als Cofaktor für verschiedene Enzyme wie Aceto-hydroxysäure-Synthase (AHAS), Benzaldehyd-Lyase (BAL), Benzoylformiat-Decarboxylase (PDC) und der Transketolase (TK), welche ein aktueller Forschungsgegenstand des Arbeitskreis Fessners darstellt. Sie alle katalysieren C-C-Verknüpfungen.<sup>[101]</sup>

1984 konnte die Gruppe um *Shohei Inoue* zeigen, dass durch Thiazoliumsalz-Katalyse aus Formaldehyd (C<sub>1</sub>-Körper) eine Triose gebildet werden kann (C<sub>3</sub>-Körper). Bei der Kondensation von Formaldehyd mit verschiedenen anderen Aldehyden unter Verwendung von 3-Ethylbenzothiazoliumbromid als Katalysator konnte jeweils fast ausschließlich das 1-Hydroxy-2-on-Produkt erhalten werden.<sup>[101,102]</sup>

Der Mechanismus verläuft über ein intermediär gebildetes Carbanion. Dieses stellt einen „Aktivaldehyd“ mit invertierter, nukleophiler Reaktivität des Carbonyl-Kohlenstoffatoms dar. (Abb. 68). Dieses Konzept der „Reaktivitäts-Umpolung“ wurde von *D. Seebach et al.* 1979 integriert.<sup>[103]</sup>

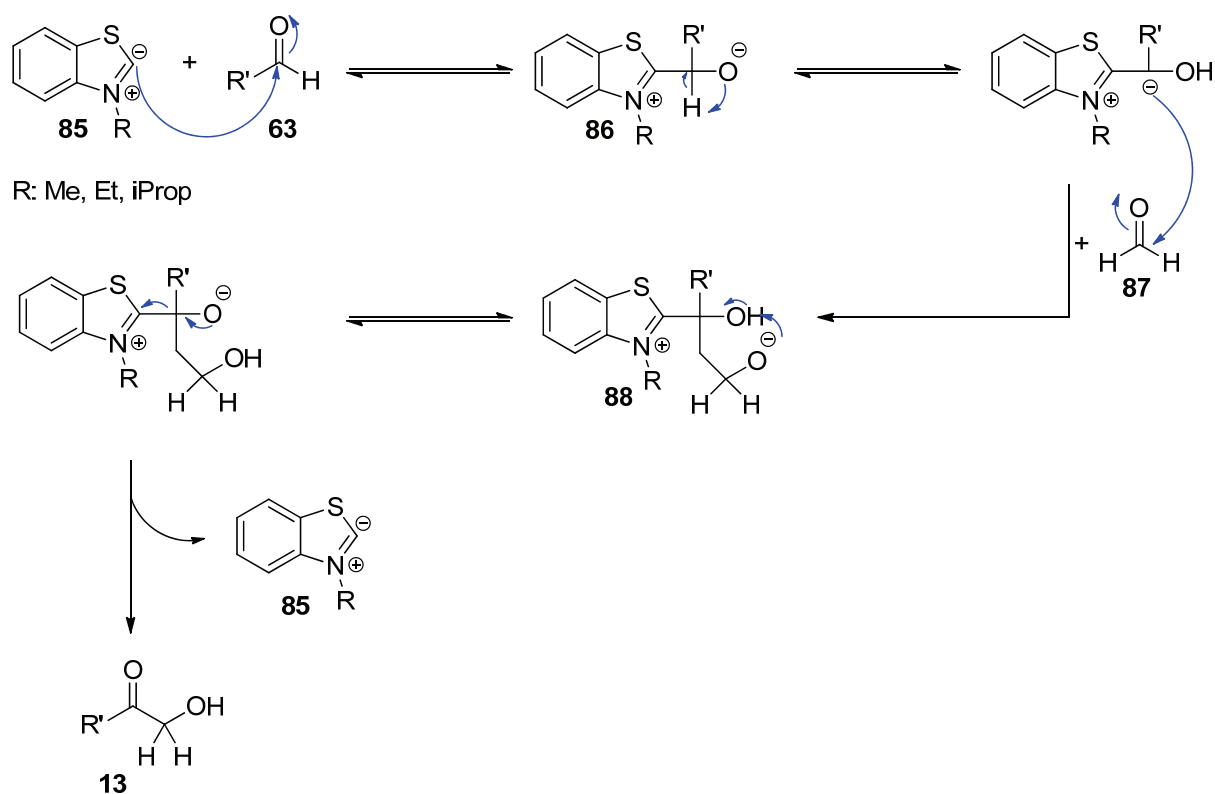


Abb. 68: Mechanismus der Thiazoliumsals-katalysierten Acyloin-Kondensation.<sup>[102]</sup>

Das durch Base deprotonierte, katalytisch aktive Thiazolium-Ion **85** addiert sich durch einen nukleophilen Angriff an die Carbonyl-Gruppe des ersten Aldehyds **63** und bildet mit diesem das resonanzstabilisierte Carbanion **86**. Dieses reagiert mit Formaldehyd **87** unter Bildung einer C–C-Bindung zum Intermediat **88**. Nach Abspaltung des Thiazolium-Substituenten wird das  $\alpha$ -Hydroxyketon **13** freigesetzt.

Der Katalysator 3-Ethylbenzothiazoliumbromid **91** wird aus Benzothiazol **89** und Bromethan **90** hergestellt.<sup>[102]</sup> Die Reaktion findet ohne den Zusatz weiterer Lösungsmittel bei 70 – 80 °C für 4h statt. Der ausfallende Feststoff wird aus der Reaktionslösung abfiltriert und durch Rekristallisation aus einem Ethanol / Diethylether - Gemisch aufgereinigt. Nach Trocknung erhält man das Produkt als farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt<sub>ist</sub> von 205 °C (Schmp<sub>soll</sub> = 212 – 213 °C) in isolierten Ausbeuten von bis zu 50% (Abb. 69).

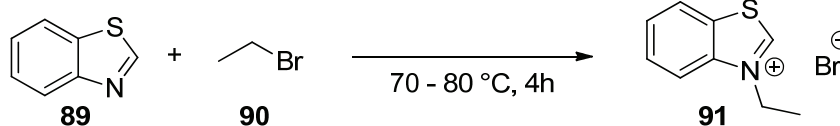


Abb. 69: Reaktion von Benzothiazol **89** mit Ethylbromid **90**.

Eine Mischung aus Formaldehyd und dem gewünschten Aldehyd wurde mit dem Katalysator 3-Ethylbenzothiazoliumbromid **91** und Triethylamin in Ethanol oder Dioxan für 1 – 4 Tage bei 60 – 100 °C gerührt (Abb. 70). Das entstandene Rohprodukt wurde mittels Destillation vom Rückstand abgetrennt und isoliert (Tabelle 7).<sup>[102]</sup> Die Literatur empfiehlt die Aufreinigung durch fraktionierende Destillation, was aufgrund der geringen Produktmengen bei den durchgeführten Synthesen nicht möglich war. Es wurde daher auf eine Kugelrohr-Destillation im HV zurückgegriffen.

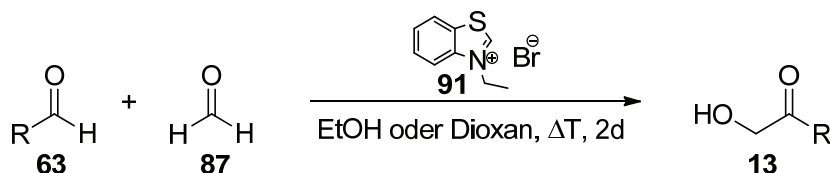
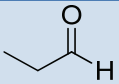
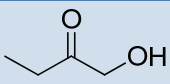
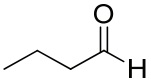
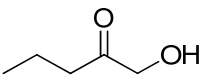
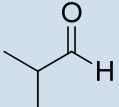
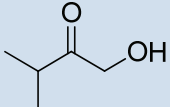
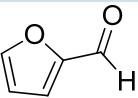
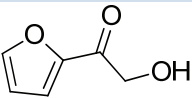


Abb. 70: Allgemeine Reaktion verschiedener Aldehyde **63** mit Formaldehyd **87** und 3-Ethylbenzothiazoliumbromid **91**.

Das erwähnte Verfahren hat den Nachteil, dass die als Katalysatoren eingesetzten Thiazoliumsalze nur aufwendig aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden können. Gelingt es nicht, das rohe Reaktionsprodukt vollständig vom Katalysator zu befreien, können bei der nachfolgenden Destillation Zersetzungsprodukte entstehen. Diese gehen zum Teil mit dem Destillat über und die Qualität der erhaltenen  $\alpha$ -Hydroxyketone wurde dadurch stark beeinträchtigt. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass der Thiazoliumsalzkatalysator nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches aus dem Waschwasser nur unter großen Schwierigkeiten in reiner Form wiedergewonnen werden kann.<sup>[104]</sup>

Tabelle 7: Ausbeuten und Reaktionsbedingungen der Kondensationsprodukte **3**, **9**, **56** und **82**.

Nr.	Aldehyd	Lösungsmittel	$\Delta T$ [°C]	Nr.	Produkt	Ausbeute [%]
92		Ethanol	60	3		21
93		Dioxan	100	9		19
94		Dioxan	100	56		42
71		Ethanol	60	82		19

Da die Ausbeuten gering und die Aufarbeitung schwierig waren, wurde diese Methode nicht weiter verfolgt. Eine Optimierung der Parameter und eventuelle Änderungen am Katalysatorsystem könnten durch die Vielfalt der angebotenen Aldehyde für weitere Synthesen bzw. schwer zugängliche  $\alpha$ -Hydroxyketone interessant sein.

#### Vergleich der Syntheserouten für lineare und verzweigte 1-Hydroxy-2-alkanone

Der Vergleich der verschiedenen Syntheserouten zeigt zusammengefasst die unterschiedlichen Herstellungswege und die favorisierten Routen für die jeweiligen Produkte (Tabelle 8).

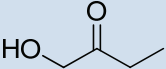
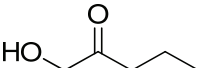
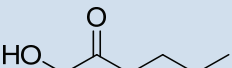
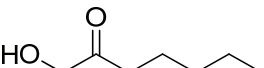
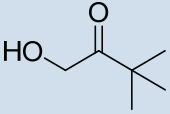
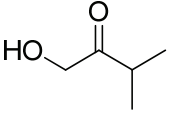
Für lineare 1-Hydroxy-2-alkanone ist Natriumhypochlorit die simpelste Variante der Oxidation, da die Reaktionsführung einfach und gut reproduzierbar ist. Das Oxidationsmittel ist, im Vergleich zur Zinnalkyl-Variante, einfach in der Handhabung und Entsorgung. Daher stellt die Oxidation mit Natriumhypochlorit eine sehr gute Möglichkeit dar.

Bei der Oxidation terminaler Olefine ist Kaliumpermanganat oder Ruthenium(III)chlorid-Oxidation vorzuziehen, da die kostengünstigere Variante leichter an größere Ansatzmengen angepasst werden kann. Liegen säureempfindliche Edukte vor, ist die  $\text{RuCl}_3$ -Variante im Vorteil.

Die Thiazoliumsalz-katalysierte  $\text{C}_1$ -Verlängerung von Aldehyden ist ebenfalls geeignet für schwerer zugängliche Produkte wie das Furan-Derivat **82**. Allerdings ist die Aufarbeitung schwierig, wenn

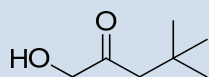
Produkte mit hohen Siedepunkten erzeugt werden. Zudem muss der Katalysator separat hergestellt werden und sollte nicht über einen längeren Zeitraum gelagert werden.

Tabelle 8: Ausbeuten-Vergleich der verschiedenen Methoden.

Nr.	Produkt	NaOCl	KMnO <sub>4</sub>	RuCl <sub>3</sub>	Sn/Br <sub>2</sub>	Thiazolium-Salz
		Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
3		44	/	32	44	21
9		52	/	33	23	19
17		56	21	33	/	/
28		75	40	/	/	/
55		/	54	48	/	/
56		/	<i>n.b.</i>	/	/	42



57



/

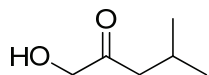
54

/

/

/

58



/

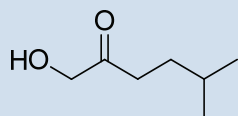
44

/

/

/

59



/

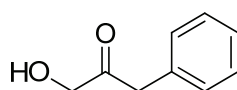
38

/

/

/

54



/

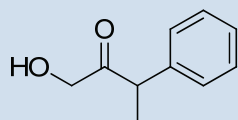
85

44

/

/

60



/

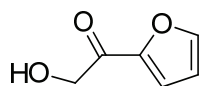
36

/

/

/

82



/

1

15

/

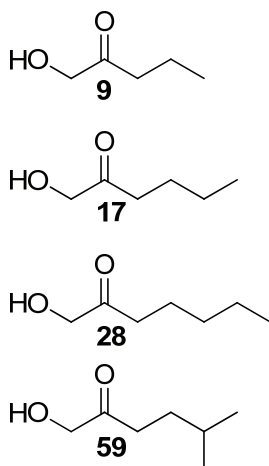
19

### 3.1.2 Dihydroxyaceton- und Hydroxyaceton-Derivate

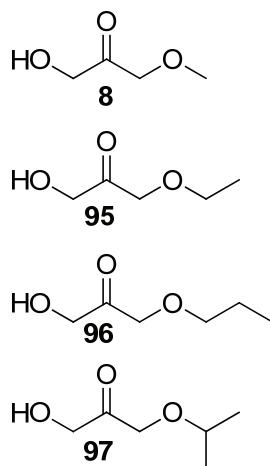
Biokatalytische Methoden und deren Einsatz in der chemischen Synthese gewinnen in heutiger Zeit immer größeres Interesse, da viele herkömmliche Synthesebausteine für den Einsatz in chiralen synthetischen und natürlichen Produkten auf natürlichen Komponenten wie Glycerol basieren. Bereits in den frühen 20er Jahren ergaben die ersten Pionierarbeiten zur enantioselektiven Reduktion von  $\alpha$ -Hydroxyaceton das (*R*)-1,2-Propandiol mit >90% ee. Spätere Arbeiten konnten zeigen, dass  $\alpha$ -Hydroxyketone generell mit hoher Enantioselektivität reduziert werden, wobei üblicherweise Bäckerhefe als Biokatalysator für die asymmetrische Reduktion Anwendung findet. Auch Dihydroxyaceton-Monoether spielen hierbei eine wichtige Rolle für pharmazeutische und kosmetische Applikationen, da sie als Vorstufe verschiedener chiraler C<sub>3</sub>-Baustein fungieren und unter anderem durch mikrobielle asymmetrische Reduktion in enantiomerenreine Diole überführt werden können.<sup>[16a-b,105]</sup>

TalB<sup>F178</sup> und FSA sind in der Lage die Donorsubstrate Dihydroxyaceton **1** (DHA) und Hydroxyaceton **2** (HA) mit einem Akzeptor enzymatisch umzusetzen, wobei man den entsprechenden Desoxyzucker erhält.<sup>[59]</sup> Weitere Strukturvarianten der bereits gezeigten linearen und verzweigten Alkylketole sind Ether- und Hydroxyalkyl-Varianten (Abb. 71). Diese ergänzen die Donorsubstrate mit ihrer strukturellen Verwandtschaft zum DHA **1**.

*Alkyl-Variante*



*Ether-Variante*



*Hydroxyalkyl-Variante*

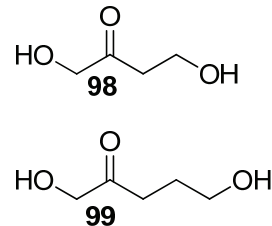


Abb. 71: Ether- und Hydroxyalkyl-Analoga zu 1-Hydroxy-2-alkanonen. Die blau umrandeten Derivate stellen exemplarische Leitmotive da.

## Monoether-Derivate

Rale *et al.*<sup>[59]</sup> berichteten 2010 über die Herstellung einer Desoxyzucker-Bibliothek durch C-C-Verknüpfungen Dihydroxyaceton-komplementärer Aldol-Donorsubstrate und eine Vielzahl an Akzeptorsubstraten durch die aus *E. coli* stammenden Enzyme Fructose-6-phosphat-Aldolase FSA und Varianten der Transaldolase B (TalB<sup>F178Y</sup>). Die Monoether-Derivate der Dihydroxyaceton-Verbindung **1** sind strukturell ähnlich und kommen somit als potentielle Substrate in Betracht. Bereits bekannte Routen gehen bei der Synthese vom Acetal-geschützten Dihydroxyaceton-Monomer<sup>[106]</sup> **100** oder dem Dimer<sup>[16a,107]</sup> **101** aus. Weitere Routen starten von Epichlorhydrin<sup>[108]</sup> **102** oder dem Acrolein-Acetal<sup>[109a,b]</sup> **103**, wobei die letzteren beiden Komponenten wegen der Toxizität bzw. des hohen Preises unattraktiv sind. *rac*-Glycidol **104** als Startkomponente findet bislang weniger Einsatz, bietet jedoch als Epoxid ideale Voraussetzungen für die Einführung verschiedener Nukleophile (Abb. 72). Abb. 73 zeigt die in dieser Arbeit angestrebten Ether-Zielverbindungen. Bei der Auswahl dieser Strukturen wurde darauf geachtet, bioisostere Substrate zu Dihydroxyaceton **1**, welche durch FSA oder TalB zu Desoxyzuckern umgesetzt werden können, herzustellen.<sup>[109c]</sup>

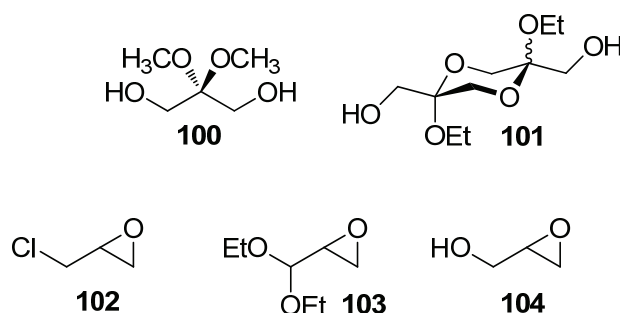


Abb. 72: Ausgangskomponenten für DHA-Monoether-Derivate.<sup>[109c]</sup>

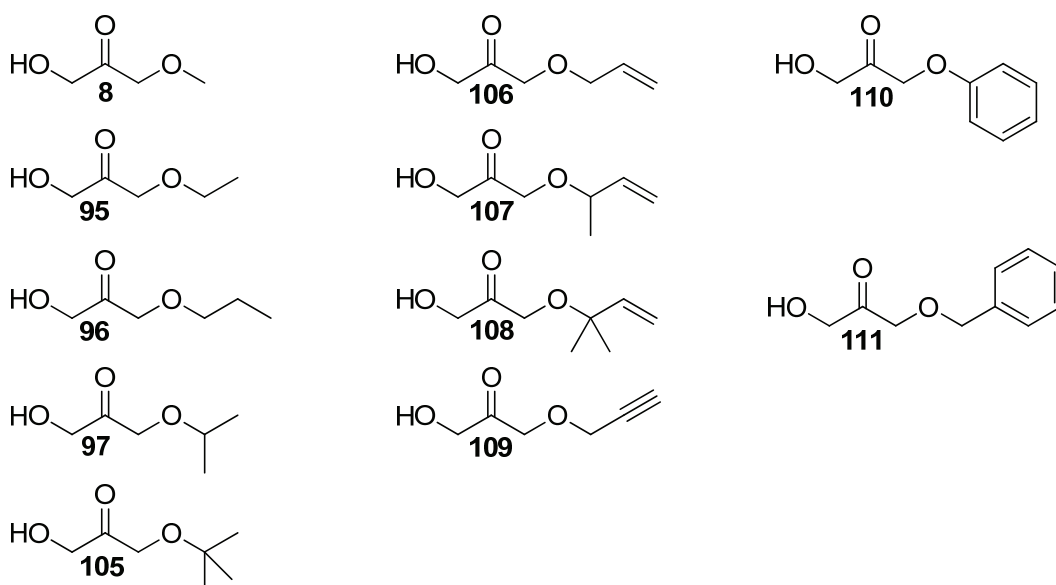


Abb. 73: Bioisosterische Ether-Variationen als mögliche Substrate für FSA<sup>wt</sup> / TalB<sup>F178Y</sup> und deren Varianten.<sup>[109c]</sup>

Diese lassen sich in Abb. 72 wie folgt einteilen in:

- Alkyl-analoge Ether-Varianten (**8, 95 – 97, 105**), linke Spalte
- Ether mit funktioneller Gruppe (**106 – 109**), Mitte
- Ether mit aromatischem Rest (**110, 111**), rechte Spalte

Die strukturanalogen Ether-Verbindungen schienen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit durch ihre bioisosterischen Eigenschaften zu den 1-Hydroxy-2-alkanone als Donorsubstrate bei der enzymatischen Aldolreaktion mit FSA oder TalB zu eignen. Die Grundstruktur des Dihydroxyacetons ist in allen Verbindungen vertreten, der Rest am Ether-Sauerstoff variiert dabei von linearer bis verzweigter Alkylkette, allylischen Gruppen oder auch einem Propargylrest. Die Phenyl-Verbindung **110** und die benzyllische Verbindung **111** werden größeren Platzbedarf einnehmen und zählen daher zu den unsicheren Substraten.

Der elektronenziehende Effekt des Ether-Sauerstoffs bewirkt eine Steigerung der Elektrophilie am Carbonylsauerstoff, dessen Fähigkeit zu verstärkten dipolaren Wechselwirkungen mit der Donor-Bindungsstelle bei ähnlicher konformationeller Flexibilität, die relative chemische Stabilität von Alkylethern sowie deren Häufigkeit als Strukturelement in vielen Naturstoffen und bioaktiven Medikamenten zeigt das hohe Interesse an diesen Verbindungen. Abb. 74 zeigt die Doppelmutante FSA (L107A/L163A), wobei der Austausch von Leucin gegen Alanin das Volumen des aktiven Zentrums deutlich vergrößert. Die im späteren Kapitel 3.5 besprochenen Kinetik-Experimente konnten

zeigen, dass dieser doppelte Austausch die größte Akzeptanz gegenüber Substraten zeigt, die sterisch anspruchsvoller sind.

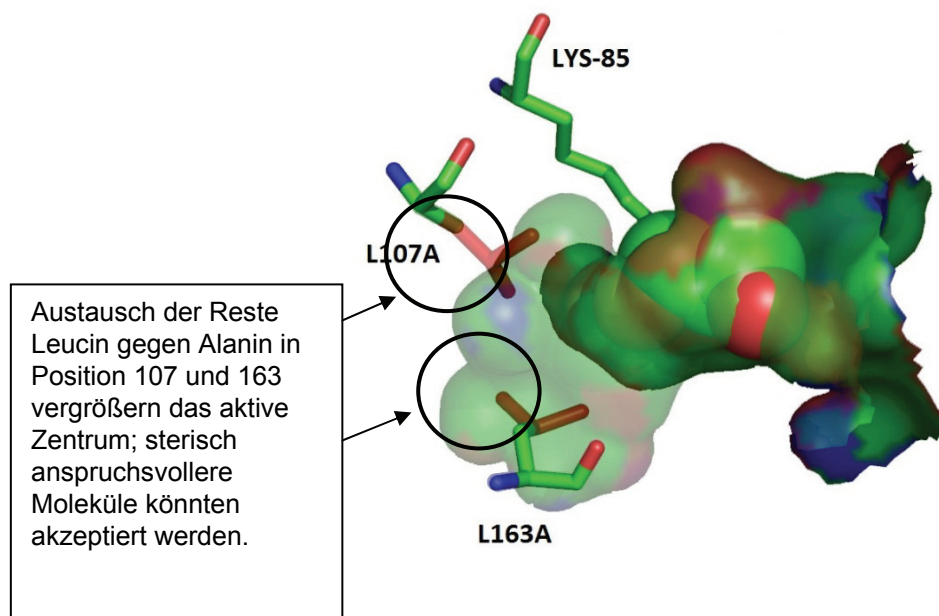


Abb. 74: Die Doppelmutante FSA L107A/L163A zeigt die Vergrößerung der aktiven Tasche durch Austausch der Reste Leucin gegen Alanin in Position 107 und 163. Die Abnahme des sterischen Anspruchs und der hydrophoben Umgebung steigert die Akzeptanz der O-alkylierten Komponenten.

Als Edukt wurden folgende vier Startmaterialien gewählt (Abb. 75):

- Epichlorhydrin **102**
- Glycidol **104**
- Glycidol-Derivate **112 – 114**
- 3-(Allyloxy)propan-1,2-diol **115**

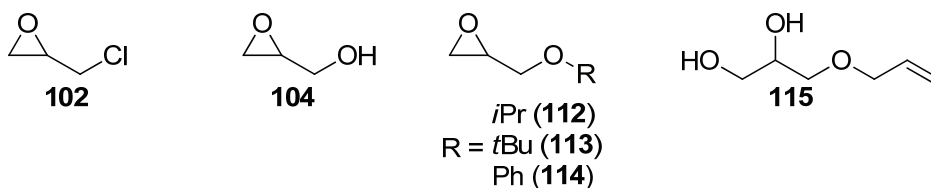


Abb. 75: Startmaterialien für die verschiedenen Ether-Derivate.

Epoxide stellen wichtige Edukte in der organischen Synthese dar, da ihre Reaktivität gegenüber Nukleophilen sehr hoch ist. Wie in Abb. 75 bereits gezeigt, sind drei von vier Edukte Methyloxirane mit unterschiedlichem Rest in 4-Position. Nur die Allylether-Verbindung **115** ist als 1,2-Diol kommerziell erhältlich und kann somit direkt Anwendung finden. Ein möglicher Ansatz, um zum allgemeinen Ether-Derivaten **6** zu gelangen ist in Abb. 76 gezeigt. Hierbei dienen Glycidol **104** bzw. Epichlorhydrin **102** als Edukt.

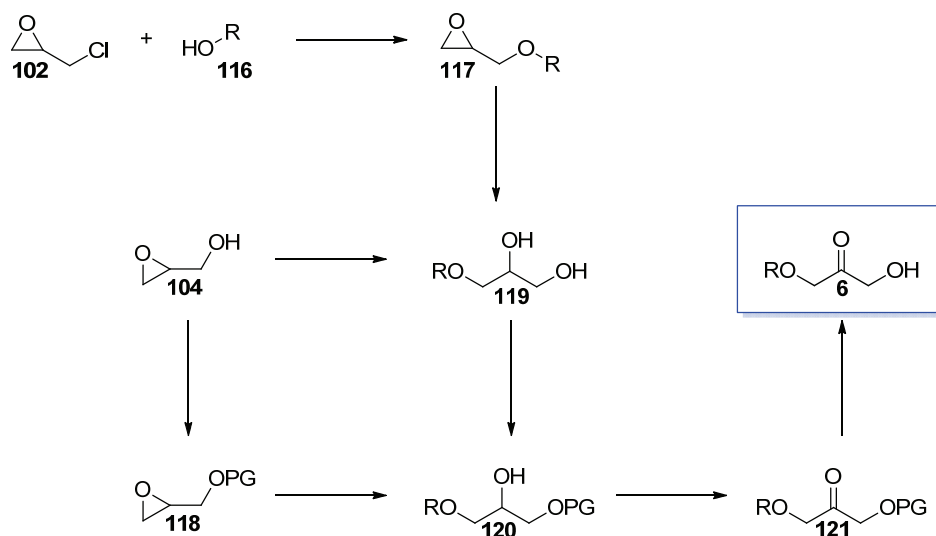


Abb. 76: Mögliche Syntheserouten für Ether-Derivate ausgehend von *rac*-Glycidol **104** bzw. Epichlorhydrin **102** (PG = protecting group).

Die Epoxide Glycidol **104** und das Chloranalogon Epichlorhydrin **102** bieten die geeignete Basis für die Synthese der verschiedenen Ether-Derivate. Bei Glycidol **104** wird mit der Hydroxy-Gruppe bereits die Alkoholfunktion des  $\alpha$ -Ketols festgelegt, wobei die Einführung der Etherfunktionalität durch einen nukleophilen Angriff mit dem entsprechenden Alkoholat erfolgt. Epichlorhydrin **102** kann für die Synthese sterisch gehinderter Ether durch Substitution des Chlorids durch einen Alkohol **116** dienen.

## Glycidyl-Ethersynthese nach Williamson

Epihalohydrine **122** sind bekannte und oft verwendete Synthesebausteine in der organischen Synthese, ihr hohes Synthesepotential liegt in der Reaktivität des Moleküls. Die drei elektrophilen Kohlenstoffe und der Dreiring mit einer Ringspannung von 117 kJ/mol machen eine nukleophile Substitution oder Ringöffnung einfach. Viele Epihalohydrine sind kommerziell verfügbar oder einfach und in hoher Ausbeute und Reinheit herstellbar (Abb. 77).<sup>[110]</sup>

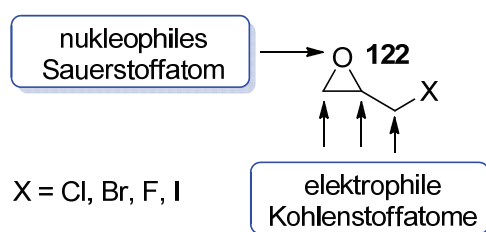


Abb. 77: Reaktive Positionen in 2-(Halomethyl)oxiran.<sup>[110]</sup>

Die Synthese von Glycidylether beruhen auf zwei Wegen: Synthese im sauren oder basischen Milieu (Abb. 78).<sup>[111]</sup>

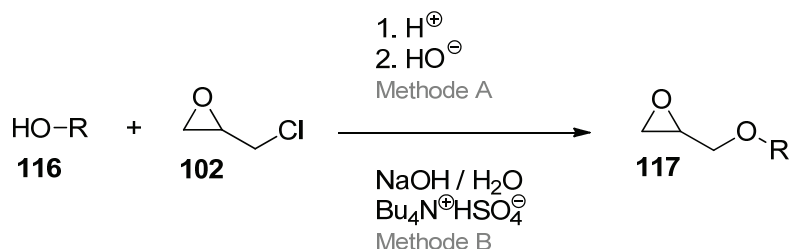


Abb. 78: Synthesewege für Glycidylether.<sup>[111]</sup>

Bei der Ringöffnung im sauren Medium können Schwefelsäure, Perchlorsäure oder eine Lewisäure wie Bortrifluorid-Etherat eingesetzt werden. Die Kondensation von Epichlorhydrin mit einem Natriumalkoholat im Basischen erfolgt mithilfe eines Phasentransfer-Katalysators. Hierbei finden quartäre Ammonium-basierte Katalysatoren wie Tetrabutyl-ammoniumhydrogensulfat oder Tetrabutyl-ammoniumbromid Anwendung.<sup>[111]</sup>

Bereits 1908 wurde von *Boyd* und *Marle* über die mechanistischen Details der Reaktion von Epichlorhydrin **102** mit Phenol **123** zum 3-Phenoxy-1,2-epoxypropan **124** spekuliert (Abb. 79), die

entweder über einen direkten Austausch des Chlorid-Ions oder durch Angriff des Nukleophils am weniger gehinderten Epoxid-Kohlenstoff C-3 stattfindet.<sup>[112,113,114]</sup> Der nukleophile Angriff auf Verbindung **125** kann über zwei mögliche Wege erfolgen: der direkte Angriff am Halogen-Kohlenstoff führt zum substituierten Produkt **126** unter Retention der Konfiguration (Abb. 80a); der nukleophile Angriff auf das unsubstituierte Oxiran-Kohlenstoff öffnet zunächst den Ring (**127**), wobei der anschließende Angriff des Alkoholat-Intermediats unter Inversion der Konfiguration wieder ein Oxiran **128** bildet (Abb. 80b).<sup>[110]</sup>

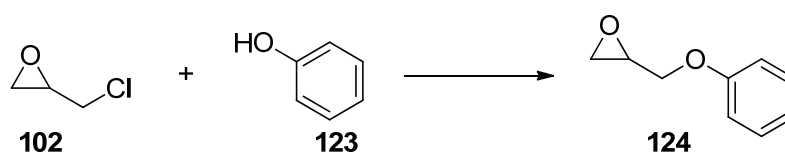


Abb. 79: Reaktion zur Aufklärung des Mechanismus direkter Halogen-Substitutionsreaktionen.

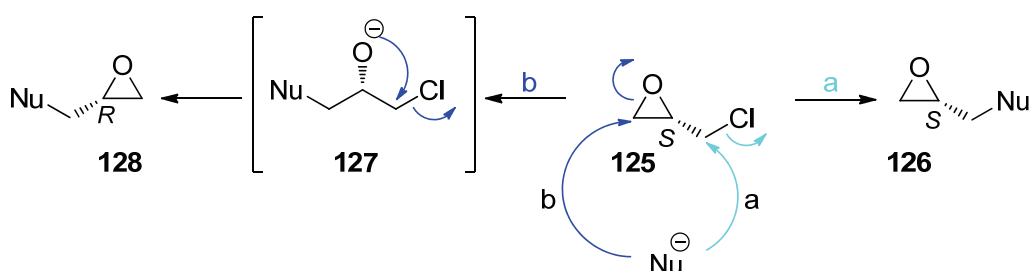


Abb. 80: Mögliche Reaktionsmechanismen. a)  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution an 4-Position unter Retention der Konfiguration. b) Inversion der Konfiguration durch Angriff am Oxiran-Kohlenstoff.

Die allgemeine Durchführung der Williamson-Ethersynthese wurde nach der Vorschrift von *M. Le Hyaric et al.* durchgeführt (Abb. 81).<sup>[115]</sup>



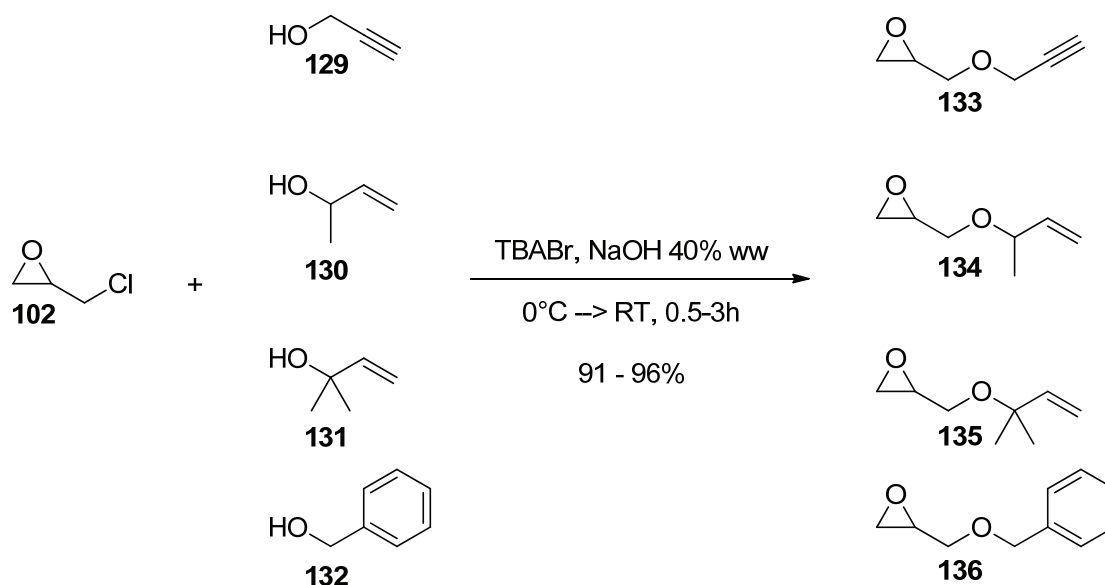


Abb. 81: Allgemeine Reaktionsbedingungen für die Williamson-Ethersynthese mit Epichlorhydrin und den Alkoholen **129** – **132** zu den Verbindungen **133** – **136**.

Die Problematik dieser Synthese basiert auf der im Überschuss eingesetzten Epichlorhydrin-Komponente (4 Äq.). Da diese sowohl UV-inaktiv als auch nicht leicht durch das Anfärbereagenz Anisaldehyd bzw. eine Kaliumpermanganat-Lösung oxidierbar ist, kann über die dünnschichtchromatographische Auswertung nur der Verbrauch des Alkohols beobachtet. Tabelle 9 zeigt die nach säulenchromatographischer Aufreinigung isolierten Ausbeuten.

Tabelle 9: Durch Williamson-Ethersynthese synthetisierte Oxirane **149** – **152**.

Nr.	Verbindung	Ausbeute [%]
<b>133</b>	2-((Prop-2-yn-1-yloxy)methyl)oxiran	93
<b>134</b>	2-((But-3-en-2-yloxy)methyl)oxiran	93
<b>135</b>	2-(((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)methyl)oxiran	50
<b>136</b>	2-((Benzyloxy)methyl)oxiran	91

Da Epichlorhydrin als eindeutig krebserregend eingestuft worden ist, sollte eine Alternativroute für die gezeigten Produkte gesucht werden. Für die Verbindungen **133** und **134** wurden bereits Versuche unternommen, wobei als Edukt Epichlorhydrin **102** erfolgreich gegen das tritylgeschützte Glycidol **137** getauscht werden konnte (Abb. 82). Allerdings konnte die Bildung der Produkte **138/139** bislang nur dünnschichtchromatographisch bestätigt werden.

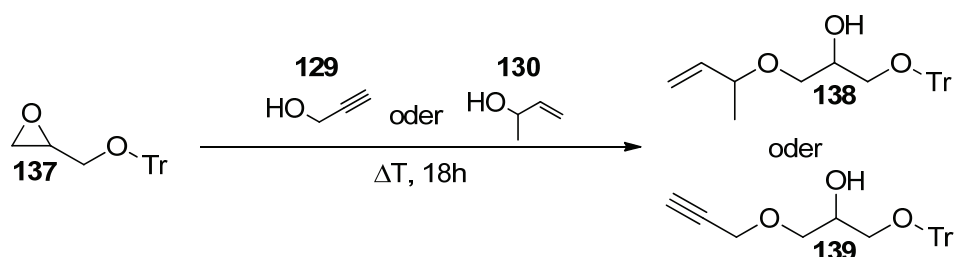


Abb. 82: Alternative Syntheseroute zur Vermeidung von cancerogenem Epichlorhydrin.

### Epoxidöffnung

Die Synthese vicinaler Dirole durch Hydrolyse von Epoxiden gehört zu den Schlüsselreaktionen der organischen Chemie. Die Hydrolyse von Epoxiden mit protischen Säuren<sup>[116]</sup> wurde in neuerer Zeit von milderer Methoden wie der Katalyse durch Lewis-Säuren<sup>[117]</sup> oder Ein-Elektronen-Transfer Reagenzien<sup>[118]</sup> abgelöst.

Bereits 1993 hatte die Gruppe um *Kotsuki* eine Katalysator-freie Hydrolyse von Epoxiden entwickelt.<sup>[119]</sup> Die kombinierte Verwendung der Lösungsmittel Wasser und Aceton bei 60°C unter vermindertem Druck (10kbar) war jedoch nicht zufrieden stellend, da die Substrattoleranz limitiert war und mit schlechten Ausbeuten einher gingen. 2007 wurde von Jamison *et al.* die Methode der Ringöffnung von Epoxiden mit Wasser in der Hitze veröffentlicht. Die Autoren konnten feststellen, dass Polyepoxide in heißem Wasser zu einem polykondensierten Ethergerüst isomerisieren (Abb. 83).<sup>[120]</sup>

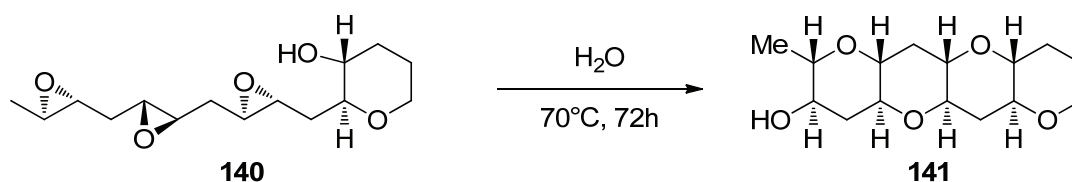


Abb. 83: Epoxidöffnungskaskade durch Wasser.<sup>[120]</sup>

2008 konnten *Qu et al.* diese Anwendung erweitern: auch Epoxide und Aziridine können bei 60°C oder in der Siedehitze in Wasser und andere Nucleophile wie Alkohole ringgeöffnet werden (Abb. 84).<sup>[121]</sup> Der Mechanismus beruht auf der Annahme, dass Wasser selbst hierbei die Reaktion sauer katalysiert und zeitgleich als Reaktions- und Lösungsmittel in der Hydrolyse-Reaktion dient.

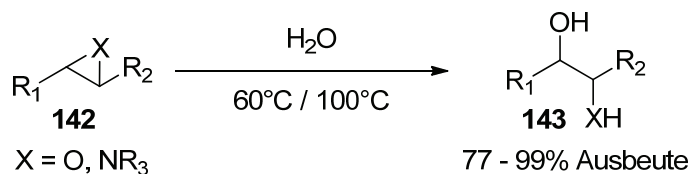


Abb. 84: Reaktion von Epoxiden / Aziridinen mit Wasser.<sup>[121]</sup>

Eine Erweiterung auf Lösungsmittelgemische von Wasser mit THF, DMF, Aceton, Acetonitril oder DMSO (1:1) zeigte bei der Hydrolyse von Styrenoxid nur schlechten Umsatz. Ein Gemisch aus Wasser und Alkohol, wie z.B. MeOH, EtOH oder Ethylenglykol, lieferte hingegen Ausbeuten von 60 – 96 %.

Interessant ist weiterhin die Tatsache, dass Reaktionstemperatur und Wassermenge einen signifikanten Einfluss auf die Reaktionsrate besitzt. In der Siedehitze wurden die besten Ausbeute-Ergebnisse erhalten, die optimale Menge an Wasser konnte auf 6 mL H<sub>2</sub>O pro mmol Substrat festgelegt werden, da ab dieser Menge ein Ausbeute-Plateau erreicht wird (Abb. 85).

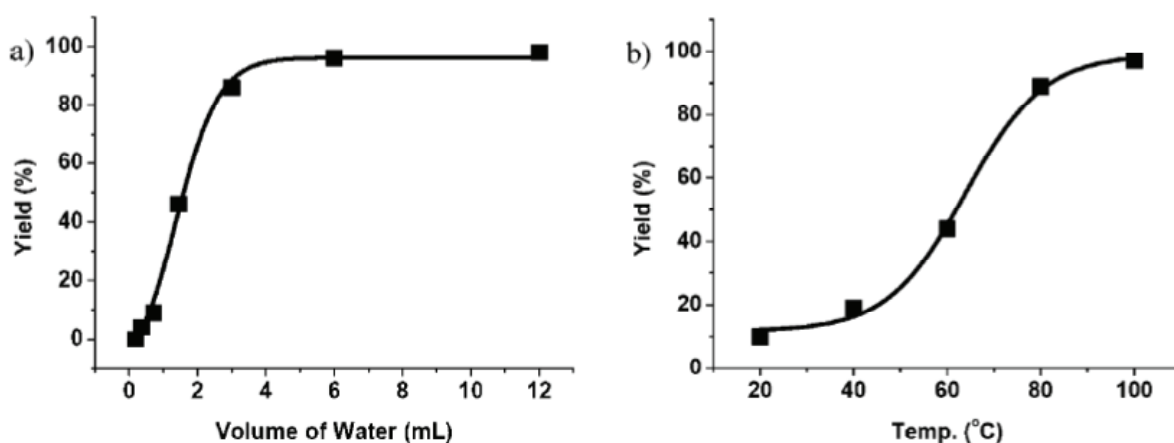


Abb. 85: GC-Analyse (Styroloxid) von a) der Abhängigkeit der eingesetzten Wassermenge zur prozentualen Ausbeute bei 60 °C. b) der Temperaturabhängigkeit zur prozentualen Ausbeute.<sup>[121]</sup>

Durch die Epoxidöffnung erhält man das gewünschte 1,2-Diol in sehr guten Ausbeuten. Das bei Verbindung **133** - **136** im Überschuss eingesetzte Epichlorhydrin **102** kann bei der Reaktion zum 3-Chlorpropan-1,2-diol **144** geöffnet werden. Da die Laufeigenschaften aufgrund der ähnlichen Polaritäten fast identisch sind, ist die säulenchromatographische Aufreinigung problematisch und verursacht Ausbeuteverluste durch Bildung von Mischfraktionen. 3-Phenoxy-, *iso*-Propoxy- und *tert*-Butoxy-Oxiran (**114**, **112**, **113**) sind kommerziell erhältlich. Diese wurden ebenfalls mit Wasser in der Siedehitze zum korrespondierenden 1,2-Diol (**151**, **145**, **146**) geöffnet (Abb. 86 / Tabelle 10).

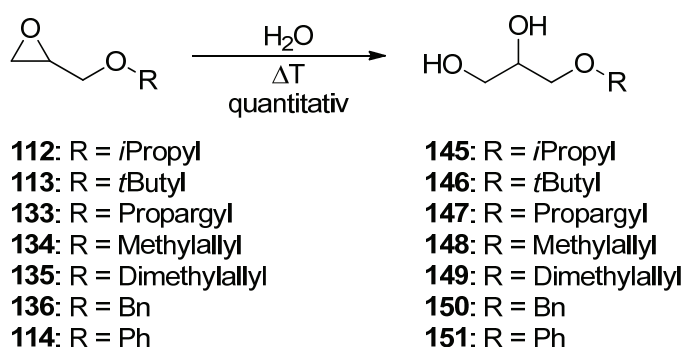
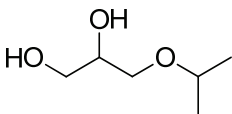
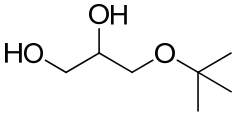
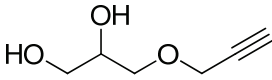
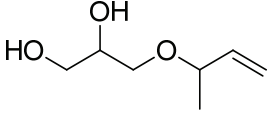
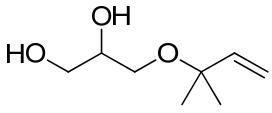
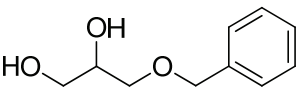
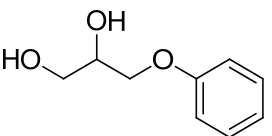


Abb. 86: Wasserinduzierte Epoxidöffnung.

Tabelle 10: Synthetisierte 1,2-Diole **145** – **151**.

Nr.	Verbindung	Ausbeute [%]
<b>145</b>	3-Isopropoxypropan-1,2-diol <div style="text-align: center;">  </div>	94
<b>146</b>	3-( <i>tert</i> -Butoxy)propan-1,2-diol <div style="text-align: center;">  </div>	90
<b>147</b>	3-(Prop-2-yn-1-yloxy)propan-1,2-diol <div style="text-align: center;">  </div>	96
<b>148</b>	3-(But-3-en-2-yloxy)propan-1,2-diol <div style="text-align: center;">  </div>	90

<b>149</b>	3-((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)propan-1,2-diol		<b>98</b>
<b>150</b>	3-(Benzyloxy)propan-1,2-diol		<b>71</b>
<b>151</b>	3-Phenoxypropan-1,2-diol		<b>37</b>

Triphenyl- (Tr), Monomethoxytriphenyl (MMT) und Dimethoxytriphenyl-Methylether (DMT) sind gängige Schutzgruppen für Hydroxyl-Gruppen. Ihre hohe Selektivität für die Derivatisierung von primären Alkoholen und die dabei milden Reaktionsbedingungen sind ideal. Ihre Abspaltung kann mit protischen Säuren, Lewissäuren oder katalytischer Hydrierung erfolgen.<sup>[122]</sup>

Glycidol **104** wurde vor der Öffnung mit dem entsprechenden Alkohol **116** tritylgeschützt (Abb. 87).

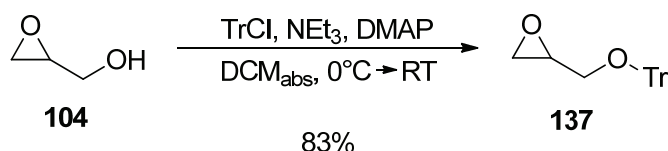


Abb. 87: Einführung der Tritylschutzgruppe in Glycidol.

Nicht nur die Selektivität für primäre Alkoholfunktion durch die drei sterisch stark abschirmenden Phenylreste war hierbei ausschlaggebend für die Auswahl der Trityl-Schutzgruppe. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im Säuren, wobei der dabei entstehende Tritylalkohol durch extraktive Aufarbeitung mit Diethylether aus der wässrigen Phase entfernt werden kann. Somit ist die Trennung der hydrophilen Endprodukte, die in der wässrigen Phase vorliegen, vom Tritylalkohol möglich (Abschnitt *Entschützung*).

Die Reaktion wurde in DCM bei 0°C durchgeführt. Als Katalysator wurde DMAP (Steglich-Katalysator) verwendet, der effizient unter milden Bedingungen arbeitet.<sup>[123]</sup>

Die Ringöffnung von tritylgeschütztem Glycidol **137** mit dem entsprechenden Alkoholat erfolgt in der Siedehitze (Abb. 88). Natriummethanolat und Natriumethanolat sind kommerziell erhältlich während das *n*-Propanolat aus Natrium und *n*-Propanol hergestellt und *in situ* verwendet wurde.

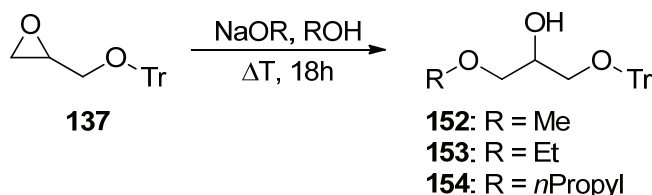


Abb. 88: Nucleophile Ringöffnung durch Alkoholate.

Die Einführung der Trityl-Schutzgruppe bei Verbindungen **145 – 151** erfolgt analog der von Glycidol **104** (Abb. 89). Das 1,2-Diol **115** wurde von *Sigma Aldrich* bezogen und direkt eingesetzt.

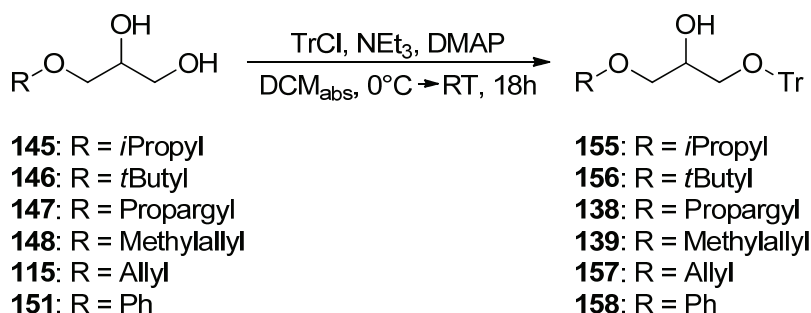


Abb. 89: Tritylschätzung der 1,2-Diol-Verbindungen.

Problematisch ist bei der Einführung der Trityl-Schutzgruppe nur Verbindung **156** (Abb. 89), da sie mit einem *tert*-Butylether-Rest bereits eine Hydroxyl-Schutzgruppe trägt, welche bei einem pH<1 und einer Temperatur ab 100 °C labil ist.<sup>[124]</sup> Wird die Tritylschutzgruppe dort für den primären Alkohol eingeführt, ist in einem späteren Schritt die Entschätzung mit TFA problematisch (Abschnitt *Entschätzung*) und die *tert*-Butyl-Gruppe wird ebenfalls abgespalten.

Eine Alternative bietet hierfür das Trityl-analoge 4-Methoxytriphenylmethyl, welches durch die zusätzliche Methoxy-Gruppe in *para*-Stellung eine Abspaltung mit wässrigen, milderer Säuren ermöglicht und somit die Stabilität der *t*Butyl-Gruppe unter diesen Bedingungen gegeben ist. Es wird nach derselben Vorschrift wie für die Schätzung mit Tritylchlorid auf die primäre Alkoholfunktion

aufgebracht, ist aber deutlich teurer. Mit knapp 91€ für 25g kostet es knapp fünffach soviel wie die analoge Menge an Tritylchlorid (*Sigma Aldrich*). Tabelle 11 gibt die isolierten Ausbeuten der verschiedenen Verbindungen wieder.

Tabelle 11: Geschützte Alkohole.

Nr.	Verbindung	Ausbeute [%]
138	1-(But-3-en-2-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol	81
139	1-(Prop-2-yn-1-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol	66
152	1-Methoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol	90
153	1-Ethoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol	96
154	1- <i>n</i> Propoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol	97
155	1-Isopropoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol	91
156	1-( <i>tert</i> -Butoxy)-3-((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)propan-2-ol	68
157	1-(Allyloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol	64
158	1-Phenoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol	68

## Oxidation

Die Oxidation sekundärer Alkohole zur Carbonylkomponente gehört zur grundlegenden synthetischen Transformation.<sup>[91]</sup> Daher ist eine Großzahl von Reagenzien für diese wichtige Reaktion bekannt. Basierend auf vorhergehenden Studien wurde die klassische Oxidationsmethode mit Chrom(VI)-Verbindungen (PCC, PDC) verwendet.<sup>[125]</sup> Bei allen Oxidationsmethoden musste zuvor auf die Kompatibilität der Tritylschutzgruppe mit dem zu verwendenden Oxidationsmittel geachtet werden. Die Oxidation mit Chrom(VI)-Verbindungen wie dem Cornforth- oder Corey-Reagenz (PDC, PCC) stellten sich hierfür als geeignet heraus, da milde Reaktionsbedingungen und die nur leicht sauren Oxidationsreagenzien ideal für die verwendete Trityl-Schutzgruppe sind. Um leicht saure Bedingungen durch Pyridinium-Kationen zu vermeiden, kann bei säureempfindlichen funktionellen Gruppen Natriumacetat-Puffer eingesetzt werden.<sup>[126]</sup> Die Oxidation mit PDC kann beschleunigt werden, indem Additive wie Molsiebe, organische Säuren oder Säureanhydride Anwendung finden. Es konnte gezeigt werden, dass aktivierte Molsiebe von 3 Å die besten Resultate erzielen konnten.<sup>[127]</sup> Diese Methode konnte mit einer kleinen Änderung übernommen werden (Abb. 90). Statt 3 Å wurde 4 Å Molsieb bei der Reaktion verwendet, da 4 Å Molsieb nach Reaktionsende leichter entfernt werden konnte und nicht bei der Reaktion zu einem Pulver zermahlen wurde.

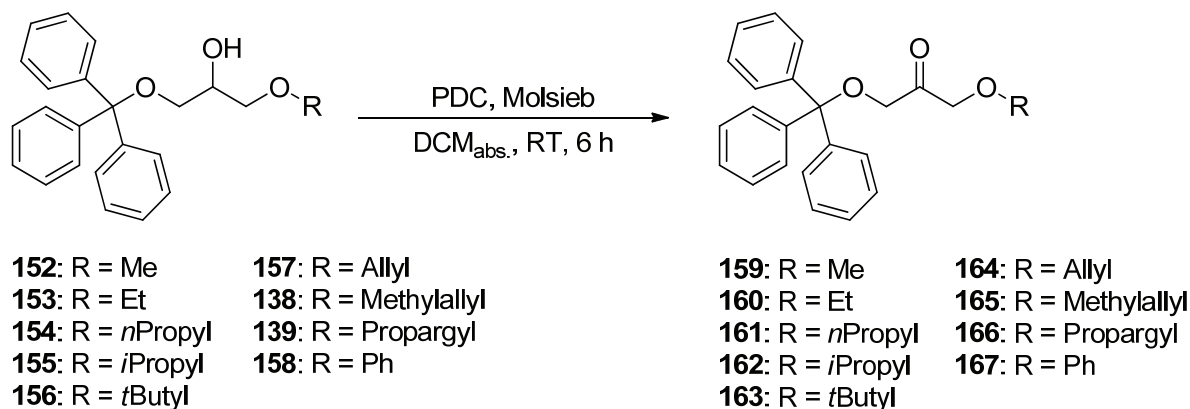


Abb. 90: Oxidation mit PDC / Molsieb.

Da Chrom(VI)-Verbindungen cancerogen sind und die Abfallentsorgung separat erfolgen muss, wurde nach Alternativen gesucht. Dabei könnten mehrere Methoden Einsatz finden: die „grüne“ Oxidation mit  $\text{KMnO}_4$  und aktiviertem  $\text{MnO}_2$  oder die Oxidation mit Essigsäureanhydrid bzw. IBX.<sup>[128]</sup> Die Oxidationsversuche mit Essigsäureanhydrid bzw. IBX in DMSO zeigt Abb. 91. Zwar wurden verschiedene Ether-Verbindungen bei beiden Oxidationen als Edukte eingesetzt, allerdings konnte



mit keiner der beiden Methoden eine Oxidation zur entsprechenden Keton-Verbindung beobachtet werden.

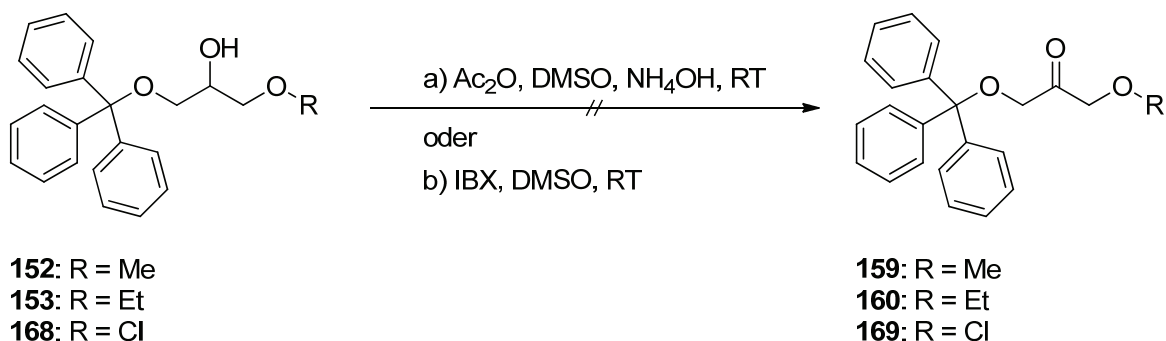


Abb. 91: Oxidationsversuche mit a) Essigsäureanhydrid bzw. b) IBX in DMSO.

Von *D. G. Lee et al.* wurde 2004 eine Mangandioxid unterstützte Kaliumpermanganat-Oxidation vorgestellt, die als „grüne“ Alternative von Interesse sein könnte. Es konnte bereits gezeigt werden, dass aktivierte, sekundäre Alkohole mit dieser Methode zur entsprechenden Carbonylverbindung oxidiert werden können (Tabelle 12).<sup>[128a]</sup>

Tabelle 12: Oxidation sec. Alkohole durch  $\text{KMnO}_4$  /  $\text{MnO}_2$  unter heterogenen Bedingungen (A), lösungsmittelfrei (B) und lösungsmittelfrei unterstützt durch Ultraschall (C).<sup>[128a]</sup>

Nr.	Reaktant	Nr.	Produkt	Ausbeute [%] Methode A (Zeit, h)		
				A (Zeit, h)	B (Zeit, min)	C (Zeit, min)
170		171		83 (4)	94 (50)	90 (43)
172		173		92 (5)	91 (35)	86 (30)
174		175		87 (8)	90 (150)	72 (45)

Versuche zur Anwendung der Methode, getestet mit der Permanganat-Oxidation, an tritylgeschützten Edukten ist in Abb. 92 gezeigt. Die Oxidationsmischung aus aktivem  $\text{MnO}_2$  und  $\text{KMnO}_4$  wurde vor Reaktion im Mörser zu einem homogenen Pulver zerrieben und im Anschluss portionsweise der Reaktionsmischung zugegeben. Die Reaktionen wurden nach 48h abgebrochen und der Produktumsatz nur per DC ermittelt.

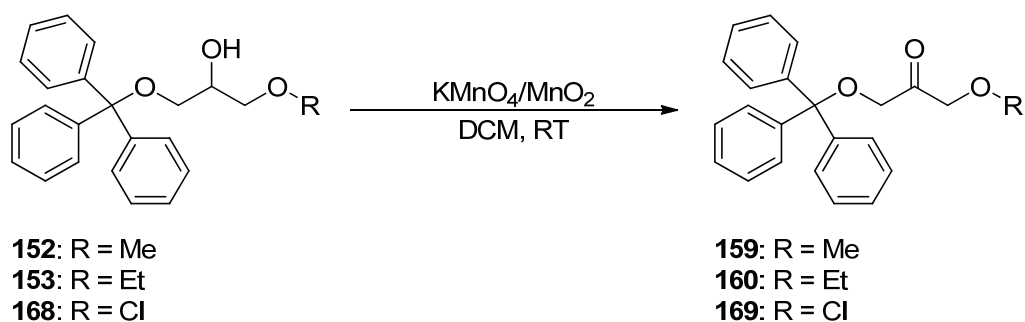


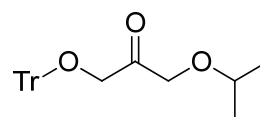
Abb. 92: „Grüne“ Oxidation mit  $\text{KMnO}_4/\text{MnO}_2$ .

Es konnten gezeigt werden, dass einzelne Verbindungen wie die Methoxy- und Ethoxyprodukte **152** und **153** oder auch die in einem späteren Kapitel (3.1.4) gezeigte Chlorverbindung **168** zur entsprechenden Keton-Verbindung oxidiert werden, die Methode jedoch nicht verlässlich und reproduzierbar war. Andere geschützte Alkohole wie die Allyl-Verbindung **157** zeigten mit dieser Methode keine Oxidation zum gewünschten Keton. Dies war jedoch bei den eingesetzten Chrom-(VI)-Reagenzien der Fall. Alle Ether-Derivate konnten problemlos mit PDC oxidiert werden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Isolierte Ausbeuten der tritylgeschützten Ketone **161** – **169**.

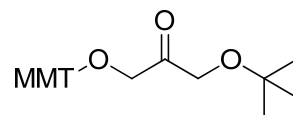
Nr.	Verbindung	Ausbeute [%]
<b>159</b>	1-Methoxy-3-(trityloxy)propan-2-on	60
<b>160</b>	1-Ethoxy-3-(trityloxy)propan-2-on	76
<b>161</b>	1-( <i>n</i> -Propoxy)-3-(trityloxy)propan-2-on	68

**162** 1-Isopropoxy-3-(trityloxy)propan-2-on



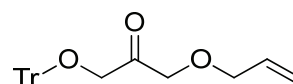
81

**163** 1-(*tert*-Butoxy)-3-((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)propan-2-on



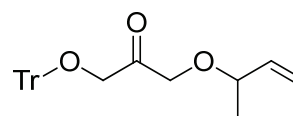
88

**164** 1-(Allyloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on



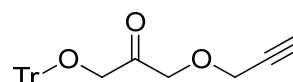
86

**165** 1-(But-3-en-2-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on



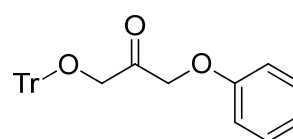
65

**166** 1-(Prop-2-yn-1-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on



55

**167** 1-Phenoxy-3-(trityloxy)propan-2-on



90

## Entschützung

Die Triphenylmethyl-Gruppe wird oft zur selektiven Schützung primärer Alkohole verwendet. Tritylether lassen sich einfach durch saure Hydrolyse spalten, alternative Methoden wie die Spaltung durch Lewis-Säuren, elektrolytische Reduktion, katalytische Hydrierung oder Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak sind ebenfalls bekannt.<sup>[122,124]</sup> In vorherigen Versuchen im Arbeitskreises *Fessner* konnte bereits eine Reihe verschiedener Entschützungsverfahren auf ihre Kompatibilität mit den zu erhaltenen Produkten getestet werden (Abb. 93).<sup>[125]</sup>

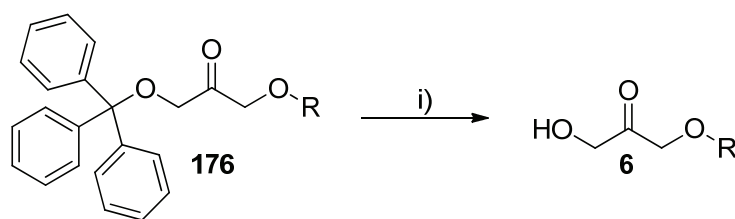
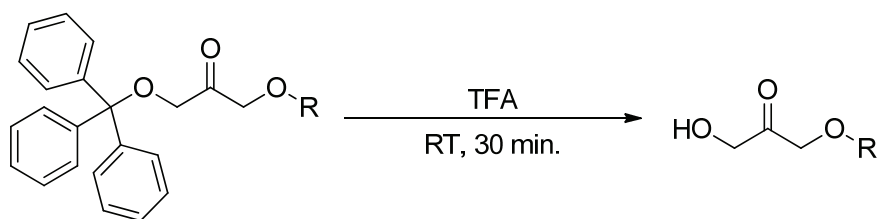


Abb. 93: i) Verschiedene Möglichkeiten der Tritylether-Spaltung mit: a) *p*TSOH, MeOH, RT; b) 80% AcOH,  $\Delta$ T; c) DOWEX- $\text{H}^+$ , RT; d) HCl, RT; e) TFA, RT.<sup>[125]</sup>

Die Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe wurde unter verschiedenen wässrig-sauren Bedingungen getestet (Abb. 93). Insbesondere bei den Ether-Verbindungen mit längerer Alkylkette war eine Isolierung der entschützten Produkte durch Extraktion schwierig, da die Polarität hierbei sinkt. Daher sollten die verwendeten Säuren in fester Form vorliegen oder flüchtig sein.

Verdünnte Mineralsäuren (z.B. HCl) konnten keine Abspaltung der Tritylschutzgruppe bewirken, bei der Reaktion mit *p*TSOH, 80%iger Essigsäure oder DOWEX- $\text{H}^+$  fand nur unter verlängerten Reaktionszeiten und mäßigen Ausbeuten eine Spaltung statt.

Die Spaltung mit Trifluoressigsäure (TFA) erfüllt bislang am besten die gewünschten Bedingungen. Die Reaktion wurde unter Abwandlung der Vorschrift von *M. MacCoss* und *D. J. Cameron* durchgeführt (Abb. 94).<sup>[129a]</sup>



**159:** R = Me  
**160:** R = Et  
**161:** R = *n*Propyl  
**162:** R = *i*Propyl

**163:** R = *tert*Butyl  
**164:** R = Allyl  
**165:** R = Methylallyl  
**166:** R = Propargyl

**8:** R = Me  
**95:** R = Et  
**96:** R = *n*Propyl  
**97:** R = *i*Propyl

**105:** R = *tert*Butyl  
**106:** R = Allyl  
**107:** R = Methylallyl  
**109:** R = Propargyl

Abb. 94: Abspaltung der Tritylschutzgruppe mit Trifluoressigsäure.

Nach Ende der Reaktion wird die Lösung mit Wasser versetzt und mit Diethylether gewaschen, um den Tritylalkohol zu entfernen. Beim Einengen der wässrigen Phase ist darauf zu achten, dass die Temperatur unter 30°C gehalten wird. Nach Entfernen des Reaktionswassers sollte der pH-Wert neutral eingestellt werden. Da die Endprodukte wasserlöslich sind, kann nicht, wie bei den Alkanon-Verbindungen, extraktiv mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen werden, vielmehr wird das eingeeengte Rohprodukt in wenig trockenem Methanol aufgenommen und mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt, um den pH-Wert einzustellen. Erfolgt dies nicht, ist folgende Reaktion nachgewiesen (Abb. 95):

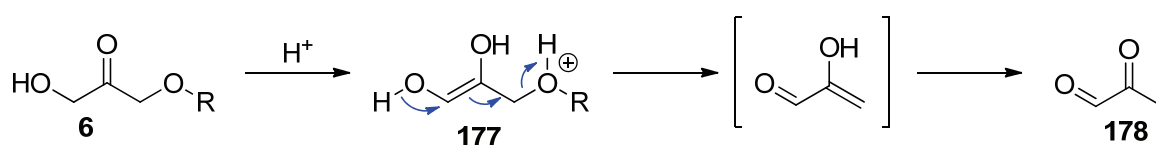


Abb. 95: Postulierter Mechanismus für die Etherverbindungen im Säuren zum Methylglyoxal **178**.

Die Hypothese der säurekatalysierten Bildung von Methylglyoxal **178** konnte mittels HPLC-Analyse (Derivatisierungsreagenz: O-Benzylhydroxylamin) bestätigt werden (Abb. 96).<sup>[129b]</sup>

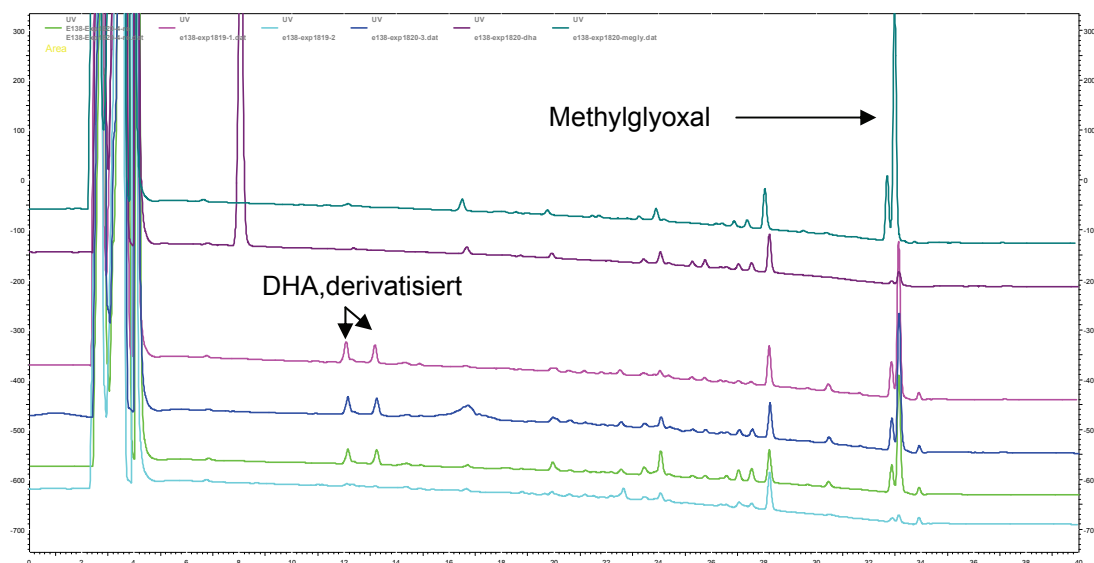
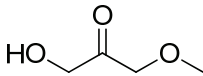
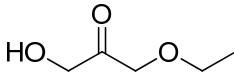
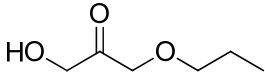
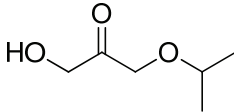
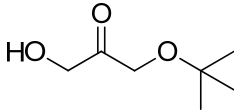
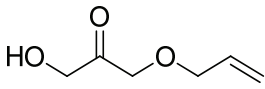
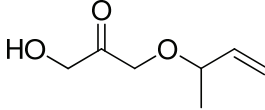
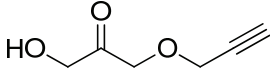


Abb. 96: Verschiedene HPLC-Chromatogramm: pink: ohne pH – Einstellung (<1) ist viel Methylglyoxal zu beobachten, nur wenig *cis*- und *trans*-Isomer des Oxims (Derivatisierungsreagenz: O-Benzylhydroxylamin) erkennbar; HPLC-Chromatogramm in dunkelblau und grün: keine Veränderungen des Methylglyoxal-Wertes nach pH-Einstellung auf pH 2 bzw. 6; HPLC-Chromatogramm hellblau: pH-Wert = 10, kein Methylglyoxal mehr erkennbar.

2001 wurde von *R. C. Reynolds* die säulenchromatographische Entschützung von Tritylethern durch TFA in einem Chloroform/Methanol-Gemisch eingeführt.<sup>[122]</sup> Diese milde und effiziente Detritylierungsmethode kann als Alternative zur Entschützung in 90%iger TFA gesehen werden, da die Entschützung und Aufreinigung in einem Schritt erfolgen. Der Säure-Einsatz wird dabei auf ein Minimum reduziert.

Generell ist es sinnvoll, die Entschützung der tritylgeschützten Keton-Verbindungen erst direkt vor dem weiteren Einsatz durchzuführen, da die tritylierte Form auch über längere Lagerzeiten stabil ist und bei RT aufbewahrt werden kann. Einige Verbindungen wurden daher nur in ihrer geschützten Form charakterisiert (Tabelle 14).

Tabelle 14: Ketol-Produkte.

Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
8	1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on		96
95	1-Ethoxy-3-hydroxypropan-2-on		79
96	1-Hydroxy-3-propoxypropan-2-on		89
97	1-Hydroxy-3-isopropoxypropan-2-on		59
105	1-( <i>tert</i> -Butoxy)-3-hydroxypropan-2-on		49
106	1-(Allyloxy)-3-hydroxypropan-2-on		75
107	1-(But-3-en-2-yloxy)-3-hydroxypropan-2-on		75
109	1-Hydroxy-3-(prop-2-yn-1-yloxy)propan-2-on		75

Vergleicht man die NMR-spektroskopischen Daten, fällt eine Besonderheit bei Verbindung **8** auf: im  $^1\text{H}$  als auch im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum treten in  $\text{D}_2\text{O}$  mehr Signalsätze als zunächst erwartet auf, da im wässrigen Medium Ketone zur Hydratbildung neigen. Diese sind allerdings nicht stabil und nicht isolierbar. Das Verhältnis von Keton- zur Hydratform liegt bei 2:1 (Abb. 97).

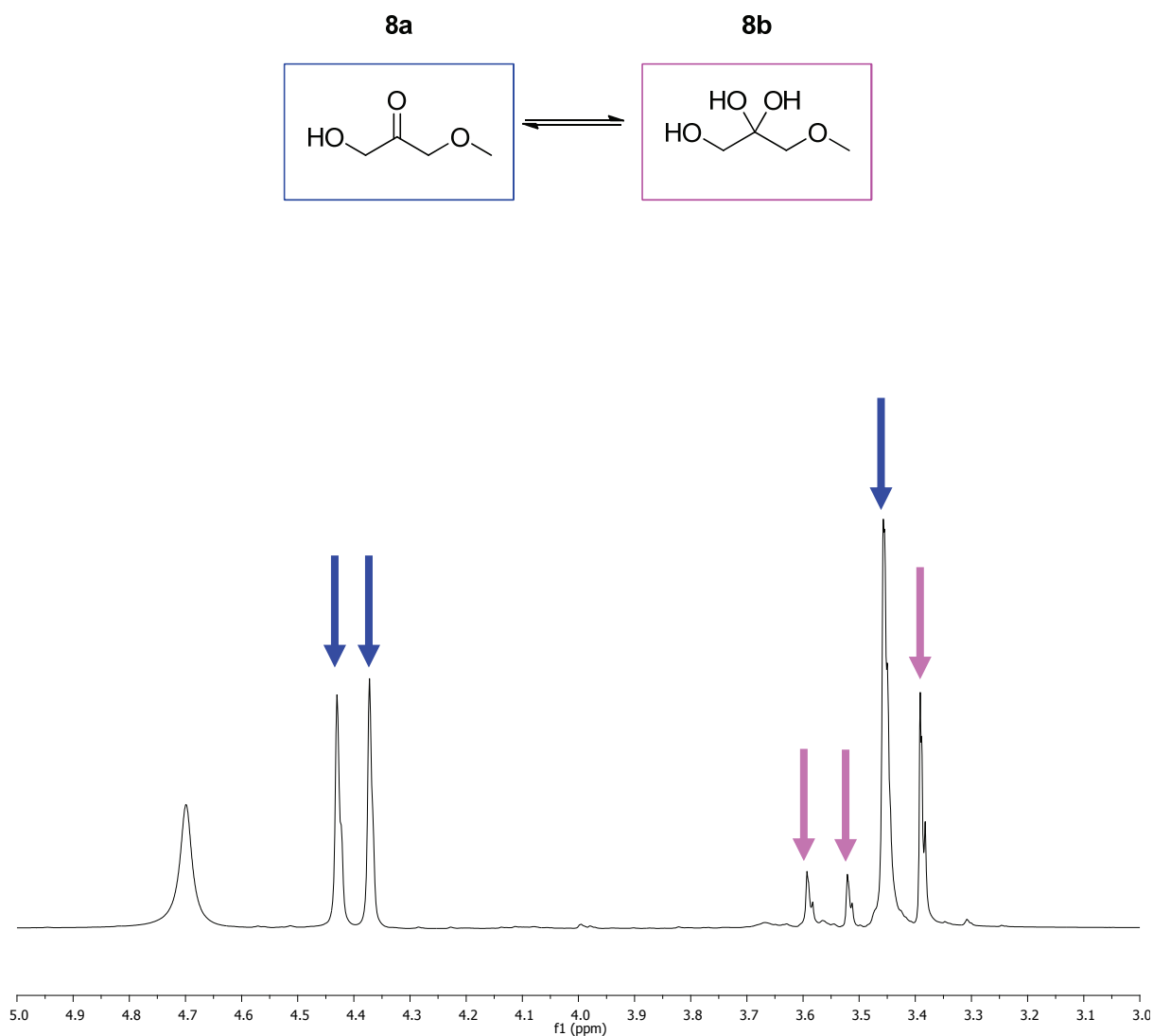
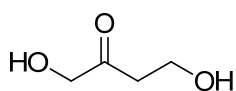


Abb. 97:  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von 1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on **8** in der Keto- bzw. Hydratform ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz).

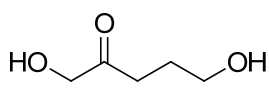
### 3.1.3 Alkohol-Derivate

Eine einfache Strukturänderung von Dihydroxyaceton bei gleicher Funktionalisierung ist die Kettenverlängerung und –verzweigung zu den entsprechenden homologen Alkoholderivaten (Abb. 98).

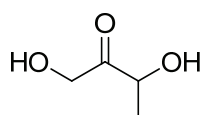




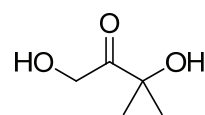
**98**



**99**



**179**



**180**

Abb. 98: Vorstellung der Dihydroxyaceton-Derivate **98**, **99**, **179** sowie **180**.

Ihre Synthese erfolgt durch die Kombination der bereits behandelten Synthesewege für 1-Hydroxy-2-alkanone und 1-Hydroxy-3-alkoxy-ketone (Abb. 99).

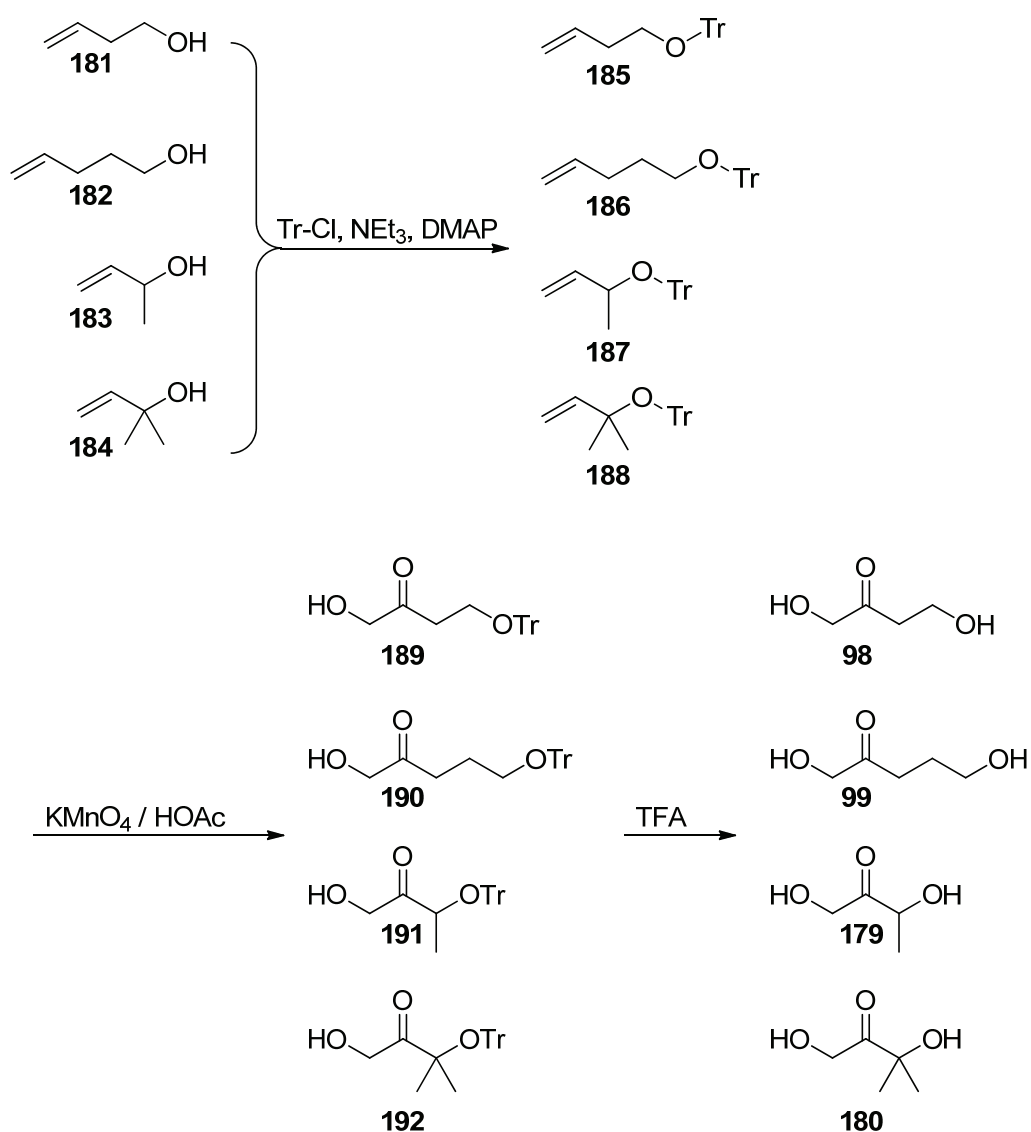
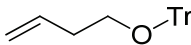
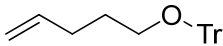
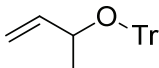
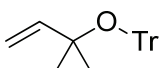


Abb. 99: Schritt 1 zeigt die Schützung der Alkoholfunktion der Edukte **181** – **184**. Hierauf folgt die Oxidation der terminalen Alkenfunktion mit  $\text{KMnO}_4$  zum Ketol und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe im Säuren (TFA).

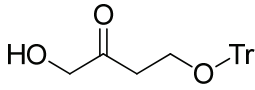
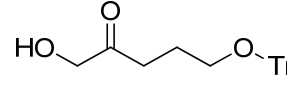
Die Trityl-Schützung im ersten Schritt erfolgt analog zur Synthese der geschützten Ether-Derivate mit Tr-Cl, NEt<sub>3</sub> und DMAP in DCM<sub>abs.</sub> bei 0 °C. Die Synthese verläuft in guten Ausbeuten (Tabelle 15). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhält man Ausbeuten bis 90%.

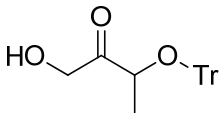
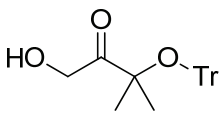
Tabelle 15: Geschützte Alkoholderivate **185 – 188** mit reaktiver terminaler Doppelbindung.

Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>185</b>	((But-3-en-1-yloxy)methantriyl)tribenzol		90
<b>186</b>	((Pent-4-en-1-yloxy)methantriyl)tribenzol		78
<b>187</b>	((But-3-en-2-yloxy)methantriyl)tribenzol		89
<b>188</b>	((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)methantriyl)tribenzol		74

Die anschließende Oxidation mit KMnO<sub>4</sub>/H<sup>+</sup> wurde, wie bereits in Kapitel 3.1.1 für Alkyl-ketole beschrieben, durchgeführt. Die Kaliumpermanganat-Variante wurde hier ausschließlich angewandt, da das molare Gewicht der einzelnen Verbindungen durch die Tritylschutzgruppe sehr hoch ist und schon bei millimolaren Ansätzen große Mengen an RuCl<sub>3</sub>-Lösung verwendet werden müssten. Bei Löslichkeitsproblemen konnten die tritylierten Edukte **187** und **188** im Ultraschallbad angelöst werden.

Tabelle 16: Geschützte Oxidationsprodukte **189 – 192**.

Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>189</b>	1-Hydroxy-4-(trityloxy)butan-2-on		95
<b>190</b>	1-Hydroxy-5-(trityloxy)pentan-2-on		84

<b>191</b>	1-Hydroxy-3-(trityloxy)butan-2-on		67
<b>192</b>	1-Hydroxy-3-methyl-3-(trityloxy)butan-2-on		25

Es fällt auf, dass Verbindung **192** mit nur 25% isolierter Ausbeute deutlich hinter derjenigen der anderen Verbindungen zurückliegt (Tabelle 16). Die zusätzliche sterische Hinderung durch die beiden Methylgruppen und die eingeführte Tritylgruppe könnten zu niedrigeren Ausbeuten führen, da bereits die verzweigte Alkylanaloge Verbindung **55** eine isolierte Ausbeute von nur 35% nach der Oxidation zeigte.

Die anschließende Entschützung erfolgte ohne Probleme analog der Ether-Derivate mit Trifluoressigsäure. Es ist darauf zu achten, dass Verbindung **99** im Gleichgewicht mit Verbindung **193** steht (Abb. 100).

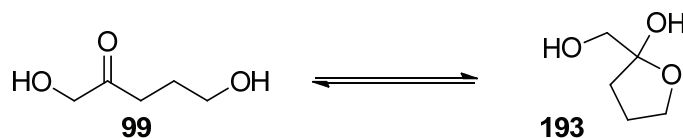
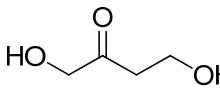
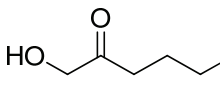


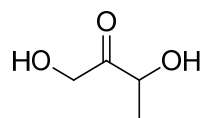
Abb. 100: Cyclisierung zum 2-(Hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-ol **193**.

Tabelle 17 fasst die Endprodukte nach zweistufiger Synthese zusammen.

Tabelle 17: Entschützte Alkohol-Derivate **205 – 208**.

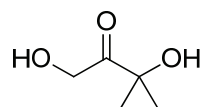
Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>98</b>	1,4-Dihydroxybutan-2-on		71
<b>99</b>	1,5-Dihydroxypentan-2-on		90

**179** 1,3-Dihydroxybutan-2-on



68

**180** 1,3-Dihydroxy-3-methylbutan-2-on



55

### 3.1.4 Halohydroxyacetone

Halohydroxyacetone eignen sich als potentielle Substrate für die chemoenzymatische Synthese von Desoxyzuckern, da sie in Polarität und Größe dem natürlichen Substrat DHA **1** ähneln. Die niederen Vertreter 1-Chlor-3-hydroxypropan **194** und 1-Fluor-3-hydroxypropan **195** besitzen beide einen elektronisch harten, sterisch wenig anspruchsvollen Halogensubstituenten, welcher durch dipolare Wechselwirkungen im aktiven Zentrum gebunden werden könnte. Das Chlorid-Derivat könnte zudem als Vorstufe für die Einführung neuer Reste wie Thioether, Isothiocyanat oder auch Azid durch nucleophile Substitution dienen.

Eine allgemeine Syntheseroute der 1-Halo-3-hydroxypropanone **194** – **196** wurde bereits 1982 von *R. V. J. Chari* und *J. W. Kozarich* beschrieben (Abb. 101).<sup>[130]</sup>

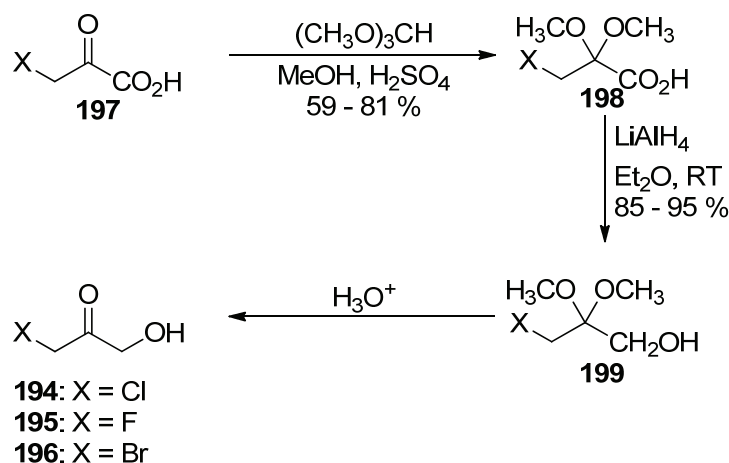


Abb. 101: Dreistufige Syntheseroute der Halohydroxyketone **194** – **196**.<sup>[130]</sup>

Die Halopyruvat-Edukte sind zum Teil kommerziell erhältlich, aber relativ teuer. Daher wäre ein alternativer Herstellungsweg von Interesse. Für die sekundäre, selektive Oxidation von 3-Chlorpropan-1,2-diol **144** wurde 2005 von Kantam *et. al.* eine lösungsmittelfreie Methode mittels 3,5-

Dimethylpyrazoliumfluorochromat (DmpzHFC) und Wasserstoffperoxid publiziert. Der Katalysator DmpzHFC wird dabei aus Chromtrioxid, 40%igem Fluorwasserstoff und 3,5-Dimethylpyrazol hergestellt. Allerdings konnte in mehrfachen eigenen Versuchen zur Oxidation von 3-Chlorpropan-1,2-diol **144** keine Produktbildung festgestellt werden.<sup>[131,125]</sup> Die Synthese der Halohydroxyacetone kann aber auch über die kommerziell verfügbaren 3-Halo-1,2-propandiole erfolgen. Es ist anzumerken, dass nur das Chlor-Derivat mit knapp 25€ für 500 mL günstig zu erwerben ist, für das Brom-Analogon muss bereits mit fast 100€ für 5g gerechnet werden. Das 3-Fluoro-1,2-propandiol **200** ist bei Sigma-Aldrich nicht mehr erhältlich und nur noch bei speziellen Anbietern wie FluoroChem zu erhalten, wobei das Gramm bei £ 421.41 liegt. Verbindung **200** kann jedoch mittels Epoxidöffnung von Glycidol **104** mit Kaliumhydrogendifluorid leicht selbst hergestellt werden (Abb. 102).<sup>[132]</sup>

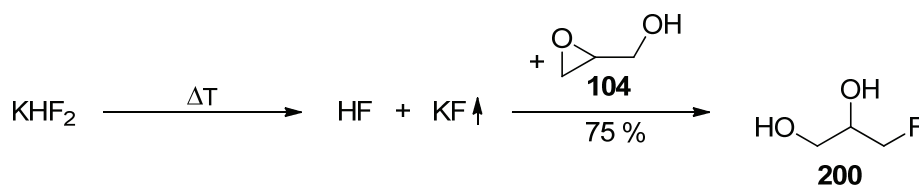


Abb. 102: Thermische Zersetzung von Kaliumhydrogendifluorid zur Ringöffnung von Glycidol **104**.

Glycidol **104** und  $\text{KHF}_2$  werden dazu in DMF über Nacht zum Sieden erhitzt und das ausfallende KF abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **200** in Ausbeuten von 30 bis 70%.<sup>[132]</sup> Beide Halo-1,2-diole (**144**, **200**) konnten anschließend über die bereits beschriebenen Routen ins  $\alpha$ -Hydroxyketon überführt werden (Abb. 103).

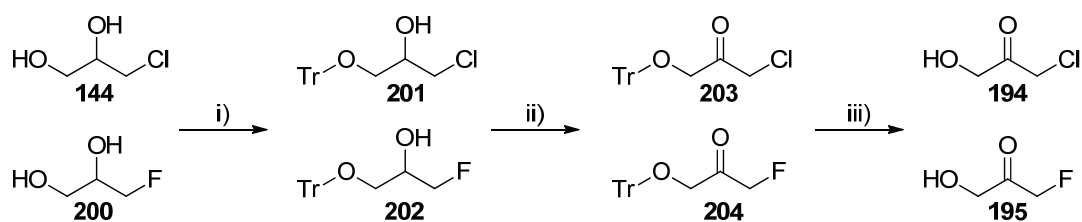


Abb. 103: Allgemeine Syntheseroute der Halohydroxyderivate **205** und **206**. i)  $\text{TrCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP in  $\text{DCM}^*$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; ii) PDC, Molsieb in  $\text{DCM}^*$ , RT; iii) TFA, RT.

Das Chlor-Derivat **194** ist gegen mögliche Substitution am aktivierten  $\alpha$ -Haloketon Hydrolyseempfindlich. In der enzymkatalysierten Reaktion kann es daher nur bedingt Einsatz finden, da wegen

des alkalischen Aktivitätsoptimums von Aldolasen meist unter leicht basischen Bedingungen gearbeitet werden muss. In GlyGly-Puffer (pH 8.5) oder dem TEA-Puffer (pH 8.0) ist es nicht stabil. Das Fluorid-Analogon **195** ist hingegen in Lösung bis pH 12 stabil und scheint durch seine Größe und Fähigkeit, Wasserstoff-Brückenbindungen auszubilden, als Enzymsubstrat geeignet. Die Stabilität in wässrig-saurer Lösung ohne Verlust des Halogenids oder Austausch eines  $\alpha$ -Protons zeigt, dass eine Isomerisierung zum korrespondierenden  $\beta$ -Halo- $\alpha$ -Hydroxypropionaldehyd via Endiol-Intermediat nicht leicht erfolgt. Die jeweils isolierten Ausbeuten der dreistufigen Synthese, startend vom 1,2-Diol, sind in den Tabellen 18 – 20 aufgelistet.

Tabelle 18: Tritylgeschützte Diole **201** und **202**.

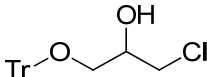
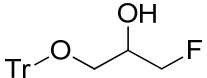
Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>201</b>	1-Chlor-3-(trityloxy)propan-2-ol		85
<b>202</b>	1-Fluor-3-(trityloxy)propan-2-ol		85

Tabelle 19: Oxidationsprodukte **203** und **204**.

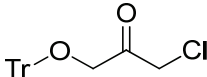
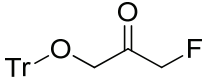
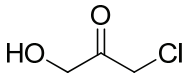
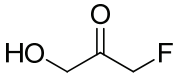
Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>203</b>	1-Chlor-3-(trityloxy)propan-2-on		58
<b>204</b>	1-Fluor-3-(trityloxy)propan-2-on		47

Tabelle 20: 1-Chlor-3-hydroxypropan **194** und 1-Fluor-3-hydroxypropan **195**.

Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>194</b>	1-Chlor-3-hydroxypropan-2-on		68
<b>195</b>	1-Fluor-3-hydroxypropan-2-on		39

Eine Besonderheit, die bereits bei der Methoxy-Verbindung **8** NMR-spektroskopisch beobachtet werden konnte, ist das Vorhandensein zweier Signalsätze in wässrigem Medium, was auf Hydratbildung zurückzuführen ist (Abb. 104, 105). Die Erlenmeyer-Regel besagt, dass elektronenziehende Gruppen wie –Cl, –F oder –OH die Hydratbildung begünstigen.<sup>[130]</sup>

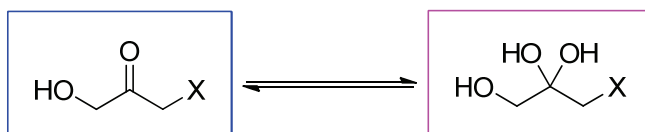


Abb. 104: Gleichgewicht der freien Carbonylspezies und Hydratform in wässrigem Medium.

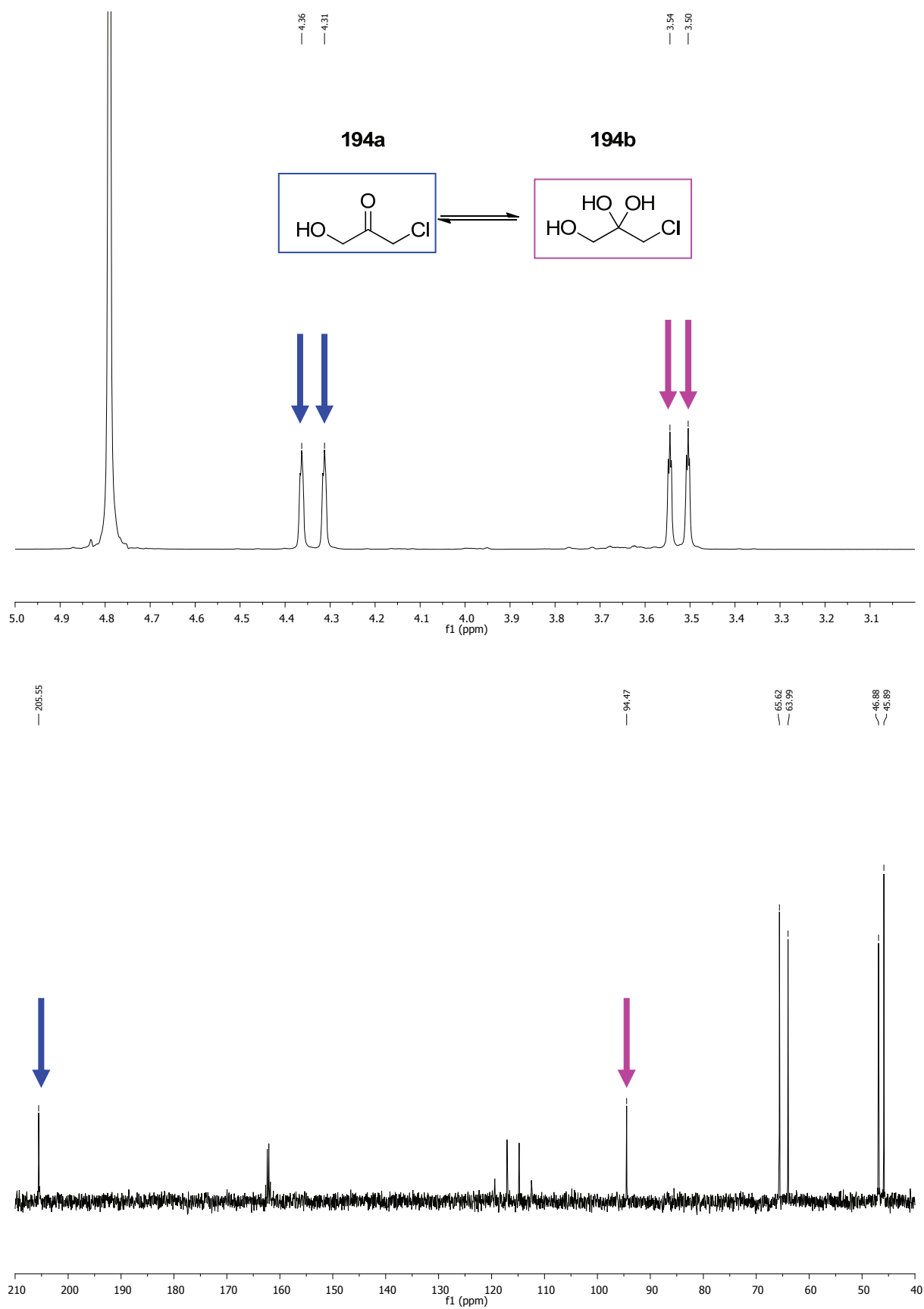


Abb. 105: <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR–Spektren der Chlorid-Verbindung **194**. Die freie Carbonylspezies sowie die Hydratform sind deutlich zu erkennen (Verhältnis 1:1).



Der Chloridrests in **201** eröffnet die Option, durch nukleophile Substitution weitere Substituenten wie Azid **205**, Thiocyanat **206** oder die Thioethergruppe **207** einzuführen (Abb. 106).

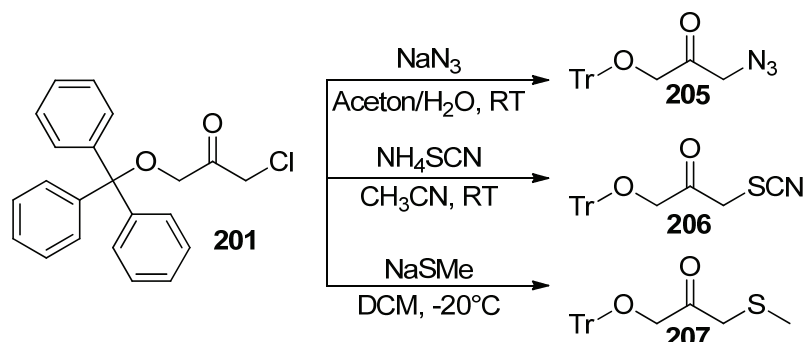


Abb. 106: Versuche zur Chlorid-Substitution durch  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SCN}$  und  $-\text{SMe}$ .

Die Syntheseveruche wurden alle in kleinem Maßstab durchgeführt und aufgearbeitet. Für Verbindung **205** wurde wegen Instabilität der Azidfunktion eine Maßlösung für die Analyse hergestellt. Bislang konnte keiner der genannten substituierten Verbindungen analytisch exakt identifiziert werden. Lediglich dünnschichtchromatographische Tests sowie Massensanalyse geben Hinweis auf die Produkte **205**, **206** und **207** in geringer Konzentration. Verbindung **205** wurde zum Nachweis auf Azidsubstitution mit einer Triphenylphosphin- und Ninhydrin-Lösung angefärbt. Die auftretende Blaufärbung des Spots ist ein Indiz auf eine durch Staudinger-Reduktion entstandene Aminogruppe (Abb. 107).<sup>[133]</sup>

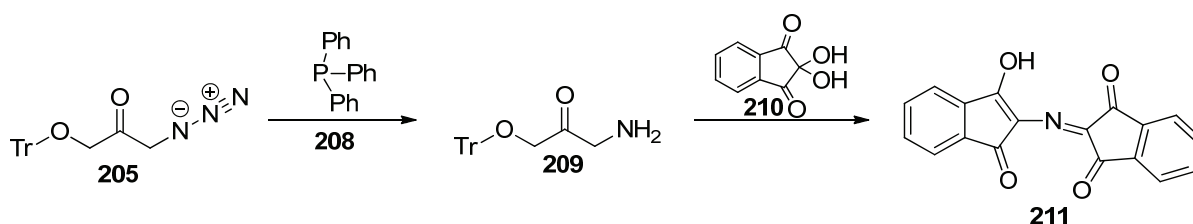
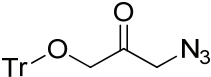
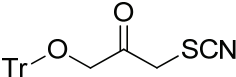
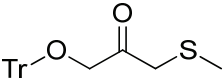


Abb. 107: Staudinger-Reaktion und Ninhydrin-Reaktion zu Ruhemanns Purpur **211**.

Die Laufeigenschaften der Thioether-Verbindung **207** unterscheiden sich kaum von der des Chlorids **203**. Lediglich eine Farbänderung des Spots auf der DC-Platte (ohne Anfärbereagenzien) deutet auf eine veränderte Komponente hin, die mit den leicht sauren Eigenschaften des Kieselgels reagiert.

Die Azid-Verbindung **207** ist vor allem hinsichtlich weiterer Derivatisierungsmöglichkeiten interessant. Durch Azid-Alkin-Cycloaddition könnten Linker mit Fluoreszenzmarkierung, Glyko- und andere Moleküle am Desoxyzucker angebracht werden. Mit einem Isothiocyanat-Rest ist ein reaktiver Rest verfügbar, der mit zahlreichen Nukleophilen wie z.B. Aminen weiter reagieren kann. Die Thioether-Verbindung **207** stellt das Strukturanalogon zur geschützten Methoxy-Verbindung **159** dar und könnte durch stufenweise Oxidation zum Sulfoxid bzw. Sulfon umgewandelt werden. Die Syntheseroute dieser Verbindungen sollte jedoch für den weiteren Einsatz optimiert werden, um gesicherte Analytikdaten sowie ausreichend Material für Folgereaktionen zu erhalten. Eine Entschützung der Verbindungen **205 – 207** erfolgte nicht, da die synthetisierten Mengen zu gering für eine weiterführende Reaktion waren.

Tabelle 21: Verbindungen **205 – 207**.

Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>205</b>	1-Azido-3-(trityloxy)propan-2-on		<i>k.A.</i>
<b>206</b>	1-Thiocyanato-3-(trityloxy)propan-2-on		<i>k.A.</i>
<b>207</b>	1-(Methylthio)-3-(trityloxy)propan-2-on		<i>k.A.</i>

### 3.1.5 Weitere $\alpha$ -Hydroxyketon-Derivate

Die bislang synthetisierten  $\alpha$ -Hydroxyketone bieten eine strukturelle Vielfalt durch Variation der Kettenlänge, dem Verzweigungsgrad und dem Einführen von Sauerstoffderivaten in Form der Ether (Kapitel 3.1.2). Allerdings wären auch noch weitere Gruppen wie Amine, Thiole oder Acetale von Interesse, da sie – ähnlich wie Ether – in der Lage sind, Wasserstoffbrücken auszubilden. Mit den Strukturen **205** – **207** aus Kapitel 3.1.4 konnte bereits eine mögliche Syntheseroute für Strukturen mit heteroatomarem Rest gezeigt werden. Weitere interessante Verbindungen zeigt Abb. 108.

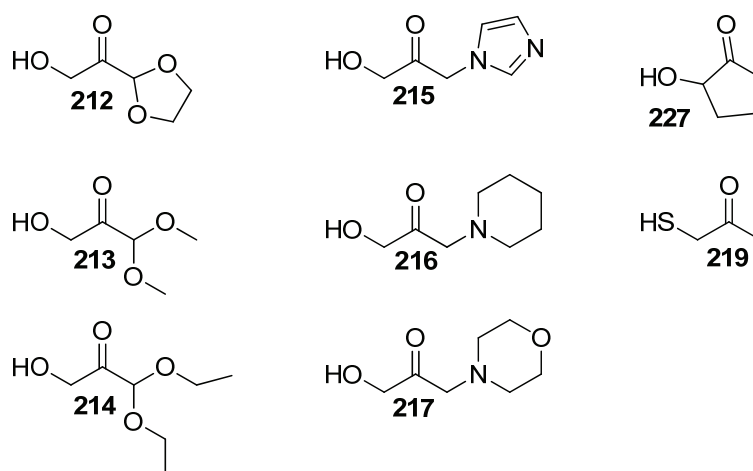


Abb. 108: Neue  $\alpha$ -Hydroxyketon-Verbindungen **212** – **217**, **219** und **227**.

Die Acetale **212** – **214** könnten in ihren Eigenschaften denen der Ether ähneln. Ihre Synthese ist unter den beschriebenen Synthesewegen schwierig, da die Acetalgruppe mit den Bedingungen zur Entschützung der Tritylgruppe nicht kompatibel ist. Eventuell lassen sich die Acetale durch die  $\text{RuO}_4$ -basierte Oxidation synthetisieren, da auch eine Oxidation mit Kaliumpermanganat unter Säurekatalyse die Abspaltung der Acetalgruppe bewirkt. Dünnschichtchromatographische Ergebnisse erster Versuche deuten darauf hin, dass bei Oxidation der terminalen Olefinbindung mit  $\text{RuO}_4$  die gewünschten Verbindungen 1-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-hydroxyethanon **212** und 3-Hydroxy-1,1-dimethoxypropan-2-on **213** in geringer Menge entstehen.

Die Synthese der Imidazol-, Piperidin- und Morpholinderivate **215** – **217** konnte analog der Etherderivate erfolgen, lediglich der erste Schritt unterscheidet sich beim Imidazolderivat anhand der eingesetzten Reagenzien und des Lösungsmittels (Abb. 109). Die Ausbeuten liegen hier für die Verbindungen **221** und **222** bei 75 – 89 % und für Verbindung **223** bei 51 % isolierter Ausbeute.<sup>[134]</sup>

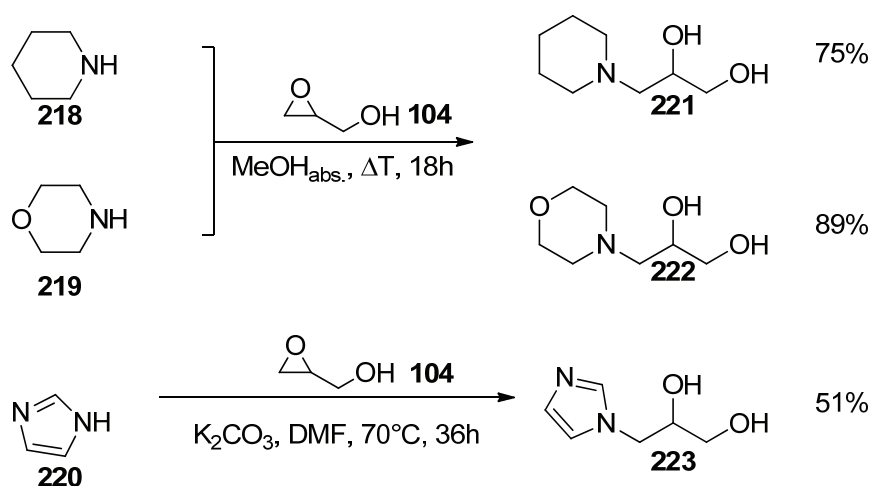


Abb. 109: Syntheseroute für 1-(N-Morpholin)-2,3-Propanediol **222**, 1-(N-Piperidin)-2,3-propanediol **221** und 1-(1-Imidazol)-2,3-propanediol **223**.

Die weiteren Syntheseschritte folgen den bereits beschriebenen Routen der Tritylierung mit Tritylchlorid,  $\text{NEt}_3$  und DMAP in  $\text{DCM}^*$ . Die anschließende Oxidation erfolgt mit PDC und Molsieb in  $\text{DCM}^*$  (Abb. 110).

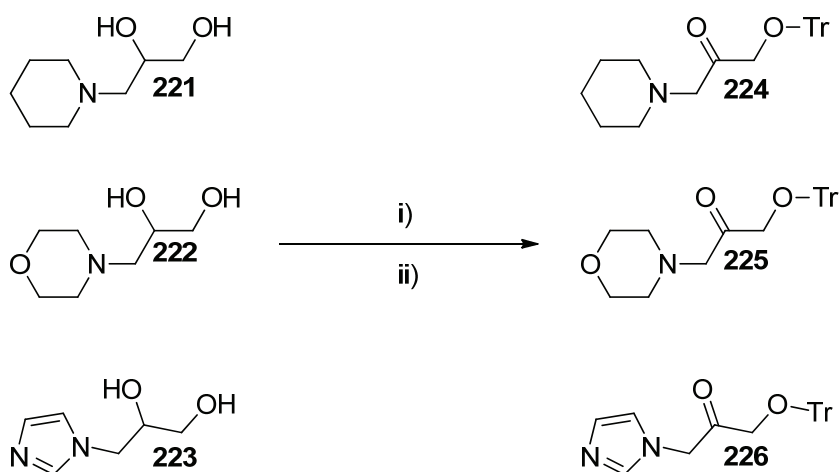


Abb. 110: i)  $\text{TrCl}, \text{NEt}_3, \text{DMAP}, \text{DCM}, 0^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{PDC}, \text{Molsieb } 4\text{\AA}, \text{RT}$ .

Tabellen 22 und 23 geben die isolierten Ausbeuten für beide Prozesse wieder. Das deutliche Absinken der Ausbeute für die Oxidation konnte bislang nicht erklärt werden.

Tabelle 22: Tritylierung der Verbindungen **227 – 229**.

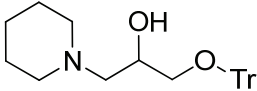
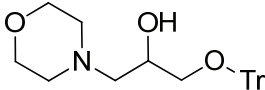
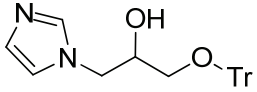
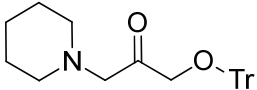
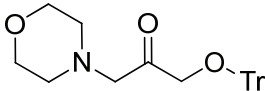
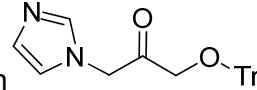
Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>227</b>	1-(Piperidin-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-ol		65
<b>228</b>	1-Morpholin-3-(trityloxy)propan-2-ol		71
<b>229</b>	1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-ol		37

Tabelle 23: Oxidierte Verbindungen **224 – 226**.

Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>224</b>	1-(Piperidin-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-on		14
<b>225</b>	1-Morpholin-3-(trityloxy)propan-2-on		35
<b>226</b>	1-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-on		29

2-Hydroxycyclopentanon **227**, das cyclische Analogon zu den bisher betrachteten terminalen Ketolen kann durch Hydrolyse von kommerziellem 2-Chlorcyclopentanon **228** in der Siedehitze hergestellt werden (Abb. 111), und wurde mit einer Ausbeute von bis zu 83 % erhalten.<sup>[135]</sup> Diese Verbindung enthält als Einzige das  $\alpha$ -Hydroxyketon-Element in der Ringstruktur, was eine Bindung an das Enzym erschweren könnte, da die strukturelle Flexibilität des Ketons sehr eingeschränkt ist.

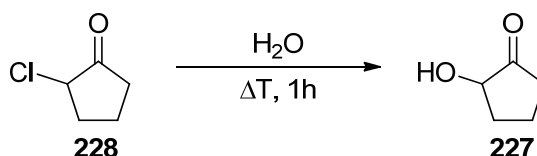


Abb. 111: Hydrolyse von 2-Chlorcyclopentanon **228**.

Das 1-Mercapto-2-propanol **229** wurde nach der in Abb. 112 gezeigten Syntheseroute hergestellt.<sup>[136]</sup>

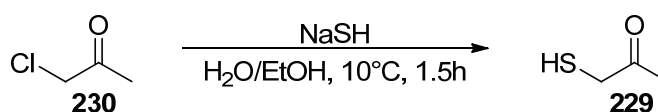


Abb. 112: Synthese des 1-Hydroxypropanon-Analogons 1-Mercapto-2-propanol **229**.

Durch die Bildung von oligomeren Thiohalbacetalen war eine NMR-analytische Auswertung schwierig. Daher ist eine Weiterverwendung als analoges Substrat zu Hydroxyaceton nicht gesichert. Eine Massenspektrometrische Analytik konnte das Produkt zwar bestätigen ( $m/z$  %: 362 (2)), der prozentuale Anteil war aber nur sehr gering.

Die hier vorgestellten Verbindungen sind aufgrund ihrer Größe, dem Verzweigungsgrad in Position 3 und der Unflexibilität im Gegensatz zu bereits besprochenen Produkten als Substrate weniger plausibel, trotzdem sollte zu einem späteren Zeitpunkt ihr potentieller Umsatz in einer enzymatischen Aldolreaktion untersucht werden. Durch weitere Untersuchungen und Änderungen des aktiven Zentrums der Enzyme könnten sterisch anspruchsvolle Moleküle, wie hier bereits mehrfach vorgestellt, als Substrat akzeptiert werden.

### 3.2 Aldehyde

Eine große Anzahl von Aldehyden kann als Akzeptorsubstrat von DHAP-abhängigen Aldolasen verwendet werden. Hierbei können sowohl enantiomerenreine als auch racemische Formen wie die natürlichen Substrate D-Glycerinaldehyd-3-phosphat **231**, D-Glycerinaldehyd **232**, Formaldehyd **87** und Glykolaldehyd **239** bis hin zu Monosacchariden Einsatz finden (Abb. 113).<sup>[2,44,137a-f]</sup>

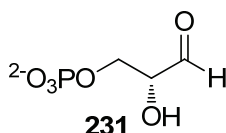


Abb. 113: D-Glycerinaldehyd-3-phosphat **231**, ein Indermediat von Glykolyse und Gluconeogenese.

Wie bereits gezeigt werden konnte, akzeptieren die Variante TalB<sup>F178Y</sup> und FSA<sup>wt</sup> ebenfalls eine breite Bande von Aldehyden als Akzeptoren (Abb. 114), wobei bekannt ist, dass D-Lactaldehyd die FSA vollständig inhibiert.<sup>[59]</sup>

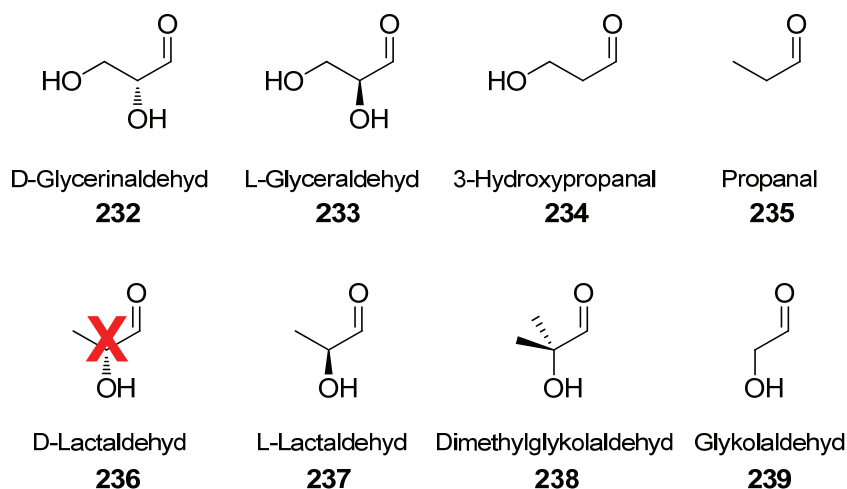


Abb. 114: Strukturelle Variationen von Aldol-Akzeptoren mit verschiedenem Funktionalisierungsgrad.

Der nicht nur synthetisch, sondern auch strukturell einfache Aldehyd 3-Hydroxypropanal **234** (3-HP) mit einer Alkoholfunktion in Position 3 wurde in dieser Arbeit als „Stamm-Akzeptorsubstrat“ verwendet. Er besitzt selbst kein Stereozentrum, weist aber immer noch Ähnlichkeiten zum Glycerinaldehyd **232/233** auf, was die analytische Auswertung durch NMR-Spektroskopie der synthetisierten Desoxyzucker erleichtert. Da bereits erste Reaktionen mit 3-HP **234** und

verschiedenen Donorkomponenten positiv getestet werden konnten, wurde dieser als festes Akzeptorsubstrat bei allen enzymkatalysierten Aldolreaktionen verwendet.

Die säurekatalysierte Synthese von 3-HP **234**, ausgehend von Acrolein, wurde bereits 1950 von *Hall* und *Stern* beschrieben.<sup>[138]</sup> Eine Lösung aus Wasser, Schwefelsäure und frisch destilliertem Acrolein wurde verschlossen bei RT für drei Tage unter Lichtausschluss aufbewahrt. Danach sollte die Lösung im Kühlschrank bei 0 – 4 °C gelagert werden und regelmäßig die Konzentration an 3-Hydroxypropanal überprüft werden. 3-Hydroxypropanal **252** muss vor der Verwendung mit Chloroform „Acrolein-frei“ gewaschen werden. Als starker Michael-Akzeptor alkyliert Acrolein leicht nucleophile Spezies. Wird mit Acrolein-verunreinigtes 3-HP in einer Aldolase-katalysierten Reaktion verwendet, verliert das Enzym seine komplette Aktivität.<sup>[139]</sup>

Eine Erweiterung der Akzeptorsubstrate aus Abb. 109 ist 3-Hydroxybutanal **240**, welches durch die Kettenverlängerung nun ein Stereozentrum in Position 3 aufweist (Abb 115). Für 3-Hydroxybutanal **240** wird bei der enzymkatalysierten Aldolreaktion mit einem Donorsubstrat ein zusätzliches Stereozentrum in das Produkt eingeführt.

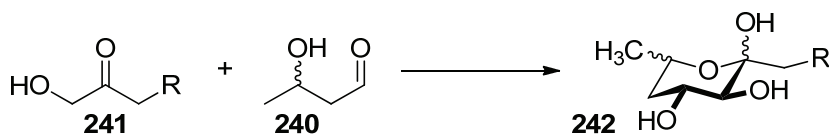


Abb. 115: Mögliche Aldolreaktion mit *rac.* 3-Hydroxybutanal **240**.

Die chemische Synthese des racemischen 3-Hydroxybutanals **240** erfolgt über zwei Schritte: die Reduktion der Keto-Funktion der Dimethylacetal-Verbindung **243** mit Natriumborhydrid in Ethanol und die anschließende Entschützung des Alkohols **244**, welche im Säuren (HCl) bei Raumtemperatur erfolgt.<sup>[140]</sup> Wegen der chemischen Reaktivität des Aldehyds wird, wie bei 3-HP **234** bevorzugt, eine wässrige Lösung der Zielverbindung hergestellt (Abb. 116).



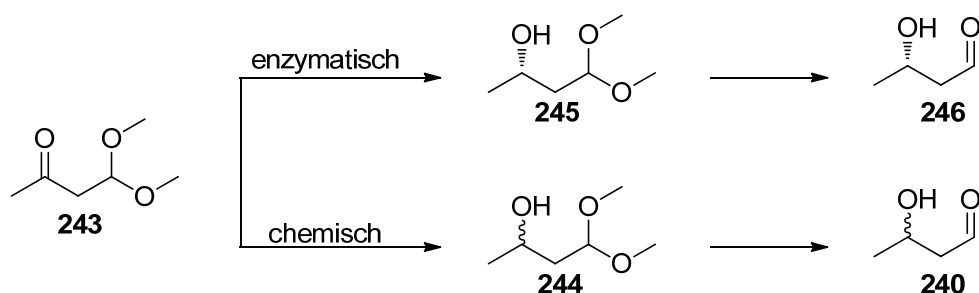


Abb. 116: Enzymatische und chemische Reduktion von 4,4-Dimethoxy-2-butanon **243**, die Entschützung des Acetals wird im Säuren durchgeführt. Die Produkte liegen als wässrige Stammlösung vor.

Die mikrobiologische Reduktion mittels Bäckerhefe eröffnet für die Synthese des (S)-Enantiomers **246** eine einfache, ökonomische und kostengünstige Route. Tabelle 24 gibt die Reaktionsbedingungen wieder.<sup>[141]</sup> Chemisch kann mittels enantioselektiver Hydrierung durch Reagenzien wie BINAP ebenfalls der entsprechende Alkohol erhalten werden.<sup>[142]</sup>

Tabelle 24: Mikrobiologische Reduktion von 4,4-Dimethoxy-2-butanon **243**.<sup>[141]</sup>

	Inkubations- Zeit (Tage)	Verhältnis Keton / Alkohol	$[\alpha]_D^{25}$	ee [%]	Ausbeute [%]
<b>Bäckerhefe</b>	<b>3</b>	<b>23/77</b>	<b>-11.7</b>	<b>≥ 98</b>	<b>75</b>

### 3.3 Enzymatische Synthese von Desoxyzuckern

Desoxyzucker stellen im Hinblick auf ihre signifikante Rolle in Zellerkennungsprozessen attraktive Zielmoleküle für die pharmazeutische Forschung dar. Mittlerweile gibt es eine Reihe von Herstellungsmethoden, insbesondere für die Synthese von Desoxyhexosen.<sup>[65a,b]</sup>

Mit den DHA-abhängigen Aldolasen FSA<sup>wt</sup>, TalB<sup>F178Y</sup> und deren Varianten können neuerdings unphosphorylierte Substrate stereospezifisch zum 3*S*,4*R*-Desoxyprodukt umgesetzt werden. Dies gilt als großer Fortschritt, da bislang stets eine Limitierung durch phosphorylierte Donorsubstrate gegeben war. Als synthetisches Werkzeug für die stereoselektive Carboligation bietet diese Enzymfamilie ein großes Potential für die enzymatische Aldolreaktion in der asymmetrischen Synthese.<sup>[83]</sup> Eine der ersten Anwendungen von FSA findet bei der Herstellung von Furaneol statt, einer für die Geschmacks- und Parfümindustrie wichtigen Komponente, deren Aroma der von süßen Erdbeeren gleicht. Das aus Hydroxyaceton **2** und Methylglyoxal **178** synthetisierte Zwischenprodukt reagiert spontan *in situ* unter Wasserabspaltung zum Furaneol **247** weiter, welches durch eine Riechprobe nachgewiesen werden kann (Abb. 117).<sup>[83]</sup>

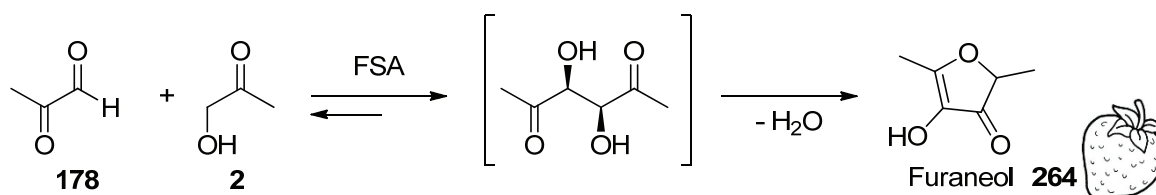


Abb. 117: FSA-katalysierte technische Synthese von Furaneol **247**.

In den Kapiteln 1.2.1, 1.2.2 und 1.2.3 wurden bereits die Strukturen von TalB und FSA sowie ihr Vergleich miteinander diskutiert. Für die enzymatische Synthese der verschiedenen Desoxyzucker waren vorangegangene Mutagenese-Überlegungen und -Experimente entscheidend. So wurde in drei aufeinander folgenden Schritten folgende Experimente in einer Kooperation mit den Arbeitsgruppen Clapés (Barcelona) und Sprenger/Samland (Stuttgart) durchgeführt:

1. Runde: Mutagenese einzelner Positionen
2. Runde: Generierung von Doppelmутanten
3. Runde: Herstellung von Tripelmutanten aus allen positiv getesteten Varianten

Die Kristallstruktur von FSA<sup>wt</sup> zeigt, dass bestimmte aliphatische Donorsubstrate Kontakt mit den Seitenketten L107, A129, L163 und A165 haben, welche gemeinsam eine hydrophobe Tasche ausbilden (Abb. 118).

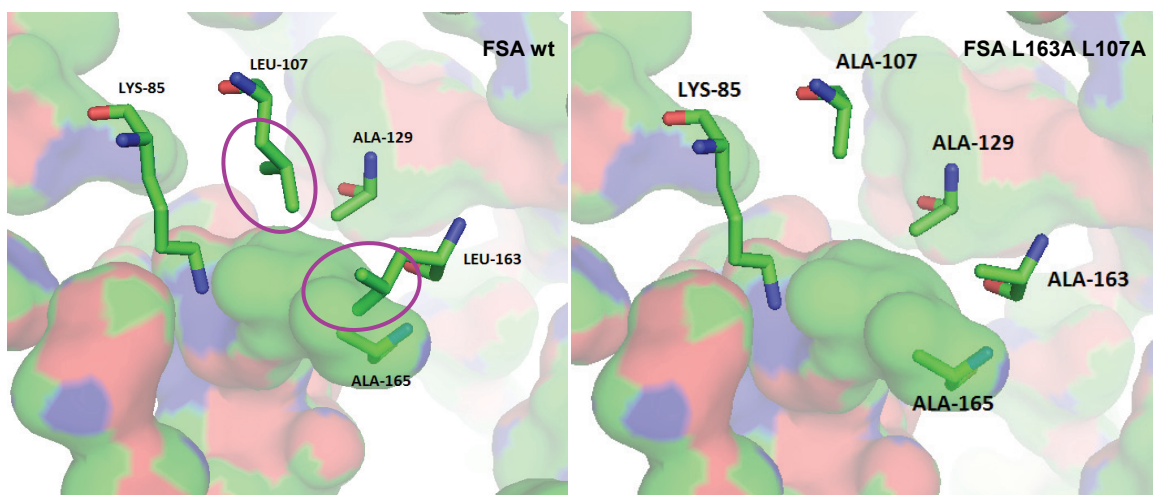


Abb. 118: Vergrößerung der „active site“ in FSA durch gezielte Mutagenese. Am Aminosäurerest Lys-85 bildet sich das Schiff-Base-Intermediat.

Für die sterisch anspruchsvollen Reste L107 sowie L163 wurde als erstes ein Austausch von Leucin gegen Alanin gewählt, da dies die Tasche räumlich vergrößert aber weiterhin eine Stabilisierung der Rückgrat-Faltung gewährleistet ist. Da bereits der Serinaustausch bei A129, welches zwischen den beiden Leucinresten positioniert ist, bekannt war und zu einer signifikanten Umsatz-Beschleunigung führte, wurde dieser zusätzlich in der ersten Mutagenese-Runde berücksichtigt, ebenso der Austausch von Alanin durch Glycin.

Der A165-Rest wurde in ersten Mutagenese-Versuchen nicht betrachtet, da er sowohl an der Donor- als auch Akzeptorbindung beteiligt ist. Die den betrachteten Seitenketten gegenüberliegenden Reste Thr26/Thr185 wurden nicht verändert, da sie in der Lage sind, freigesetztes Wasser aus der Schiff-Base-Bildung zu stabilisieren.

Abb. 119 zeigt das Set bekannter Substrate (**2**, **3**) und neuer analoger Verbindungen für Tests mit den veränderten FSA-Varianten.

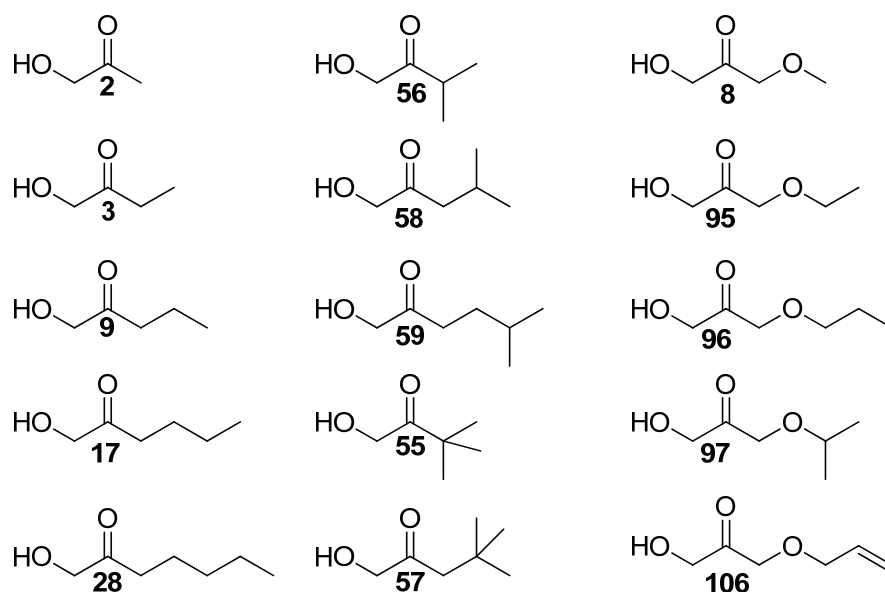


Abb. 119: Set bekannter Substrate (**2**, **3**) und neuer, hierzu analoger Verbindungen für Tests mit den veränderten FSA-Varianten. Als Akzeptor wurde 3-Hydroxypropanal **234** verwendet.

In der zweiten Runde wurden alle Kombinationen von Doppelmutationen getestet. Hierbei zeigte die Doppelmutante L107A/L163A besonders schnelle Umsätze nach kurzer Reaktionszeit. Hieraus resultierte die 3. Runde, wobei alle positiven Mutanten aus Runde 2 als Tripel-Kombinationen getestet wurden. Dies brachte allerdings nicht den erwarteten Erfolg und einzig die Variante L107A/A129S/L163A zeigte exzellente Aktivität mit allen Substraten bis auf Verbindung **55** und **56**. Tabelle 25 fasst nochmals alle in dieser Arbeit verwendeten FSA-Varianten zusammen.

Tabelle 25: Verwendete FSA –Varianten (Clapés/Barcelona).

FSA Variante	
FSA wt	FSA L107A/L163A
FSA A129G	FSA A129G/L163A
FSA A129S	FSA A129S/L163A
FSA L107A	FSA L107A/A129G/L163A

FSA L163A	FSA L107A/A129S/L163A
FSA L107A/A129G	

Für die Mutagenese der TalB<sup>F178Y</sup> wurden ähnliche Überlegungen wie für die FSA<sup>wt</sup> getroffen. Da TalB<sup>F178Y</sup> D-GA mit geringer Affinität als Substrat akzeptiert, sollten durch gezielte Änderungen Varianten mit höherer Affinität geschaffen werden. Hierbei wurden drei Positionen gewählt, die mutmaßlich an der Phosphatbindung involviert sind: R181, S226 und R228. Allerdings konnten nur bei der Bibliothek-TalB F178Y/R181X positive Klone gefunden werden, wobei die R181E-Variante die besten Resultate für die Synthese von D-Fructose erzielen konnte.<sup>[83a]</sup> Weitere Mutationen der Seitenketten N154 und S176 sollten ebenfalls nützlich sein, da beide mit dem Schiff-Base-Intermediat interagieren und S176 wahrscheinlich für die Bindung des Donorsubstrats wichtig ist.

Bislang hat sich allerdings gezeigt, dass trotz der vorhandenen hohen Ähnlichkeit der 3D-Struktur zu FSA die TalB<sup>F178Y</sup>-Varianten in ihrer Umsetzung von Donorkomponenten deutlich limitiert sind. Trotz verschiedener Mutationsversuche ließ sich keine Variante finden, die höhere Alkylhomologe oder sterisch anspruchsvollere Komponenten umsetzt. So ist eine Umsetzung von 1-Hydroxy-2-butanon **3** und 1-Hydroxy-2-pentanon **9** und 3-Hydroxypropanal **234** zum Desoxyprodukt mit einigen TalB<sup>F178Y</sup>-Varianten wie z.B. YEA\* noch möglich, höhere Homologe werden jedoch nicht mehr akzeptiert. Bei den Ethersubstraten konnte nur das 1-Hydroxy-2-methoxy-Derivat **8** umgesetzt werden. Tabelle 26 zeigt nochmals die verschiedenen TalB<sup>F178Y</sup>-Varianten.

Tabelle 26: Verwendete TalB<sup>F178Y</sup>-Varianten (Dr. A. Samland/Stuttgart).

TalB Varianten		TalB Varianten	
<b>Y</b>	TalB <sup>F178Y</sup>	<b>YEQ</b>	TalB <sup>F178Y/R181E/N154Q</sup>
<b>YA</b>	TalB <sup>F178Y/S176A</sup>	<b>YEAL</b>	TalB <sup>F178Y/R181E/ S176A/ N154L</sup>
<b>YE</b>	TalB <sup>F178Y/R181E</sup>	<b>YEAA</b>	TalB <sup>F178Y/R181E/ S176A/ N154A</sup>
<b>YEA</b>	TalB <sup>F178Y/S176A/ R181E</sup>	<b>T243A</b>	TalB <sup>F178Y/R181E/T243A</sup>
<b>YEA*</b>	TalB <sup>F178Y/R181E/N154A</sup>	<b>M223A</b>	TalB <sup>F178Y/R181E/M223A</sup>
<b>YEL</b>	TalB <sup>F178Y/R181E/N154L</sup>	<b>M223K</b>	TalB <sup>F178Y/R181E/M223K</sup>

Die Donorsubstrate **241** ( $R \neq OH$ ) können in einer Aldolreaktion mit 3-HP **234** zwei mögliche Produkte bilden, wie Abb. 120 zeigt. Dabei ist die Aldoladdition regioselektiv, es wird ausschließlich Verbindung **249** gebildet.<sup>[59, 83]</sup>

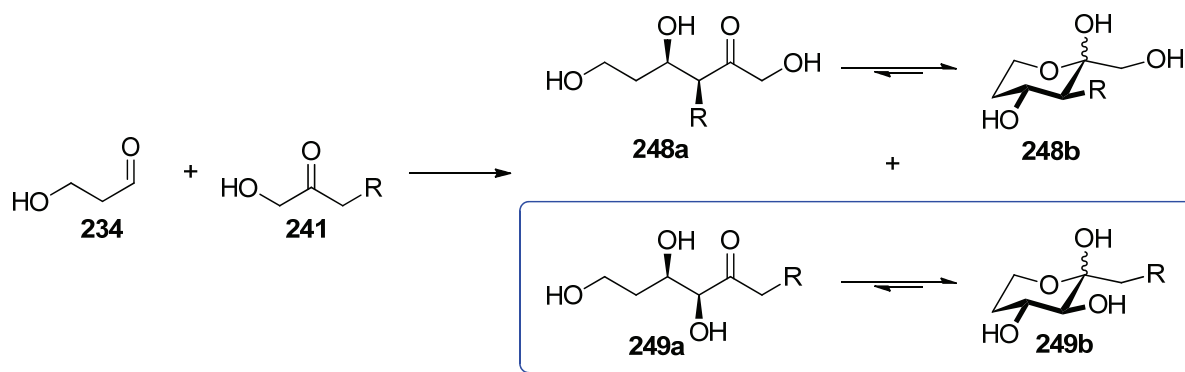


Abb. 120: Theoretisch mögliche Produkte des Donorsubstrats **241** ( $R \neq OH$ ) mit dem Akzeptor 3-Hydroxypropanal **234** in der (3*S*,4*R*)-Konfiguration.

Die Substrate wurden in Zusammenarbeit mit der Gruppe von *P. Clapés* am CSIC in Barcelona zuerst auf ihre Reaktionsfähigkeit im kleinen Maßstab mittels HPLC-Kontrolle getestet. Die folgenden Abbildungen 121 – 125 wurden anhand der HPLC-Daten erstellt und zeigen den zeitlichen Verlauf der Reaktionen der Ether-Derivate **8**, **95 – 97** und **106** mit jeweils drei ausgewählten FSA-Varianten.

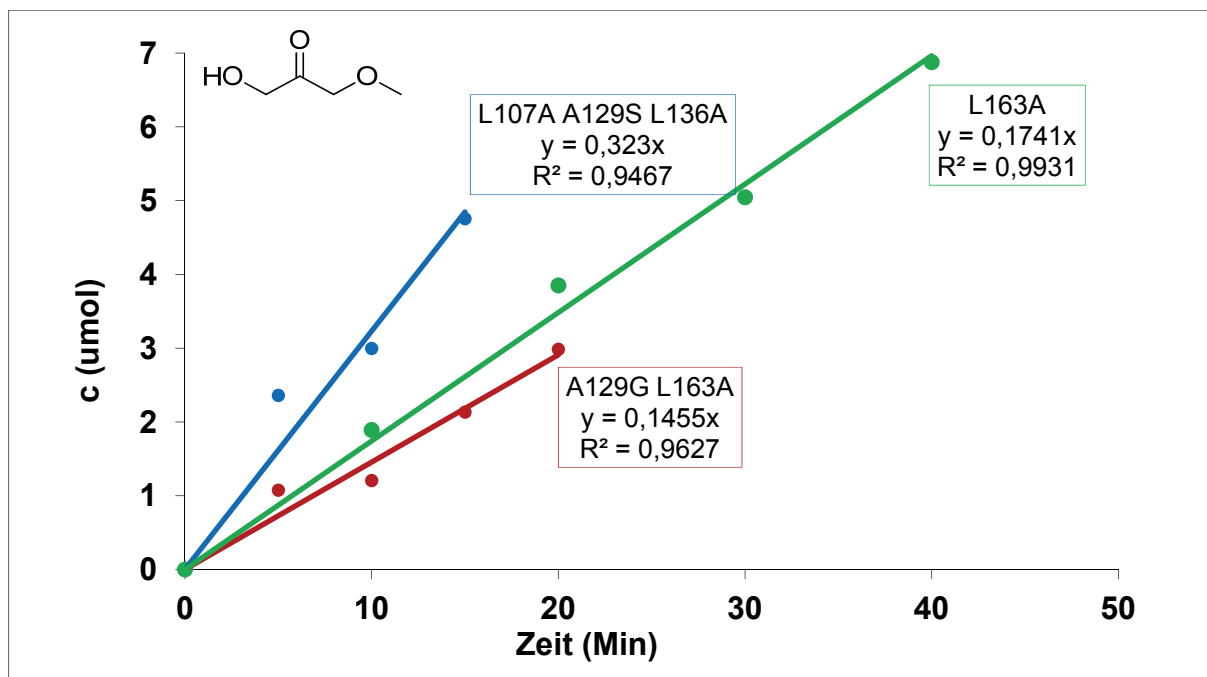


Abb. 121: Umsatz-Zeit-Geraden für das 1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on **8**.

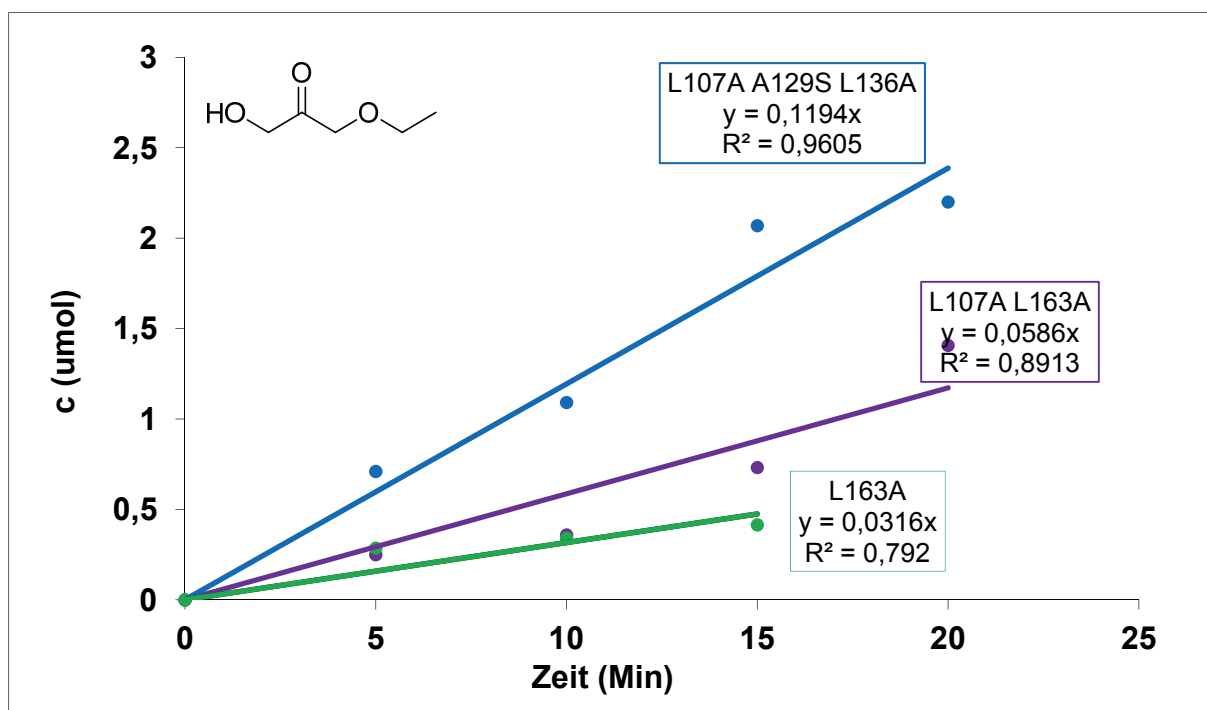


Abb. 122: Umsatz-Zeit-Geraden für das 1-Ethoxy-3-hydroxypropan-2-on **95**.

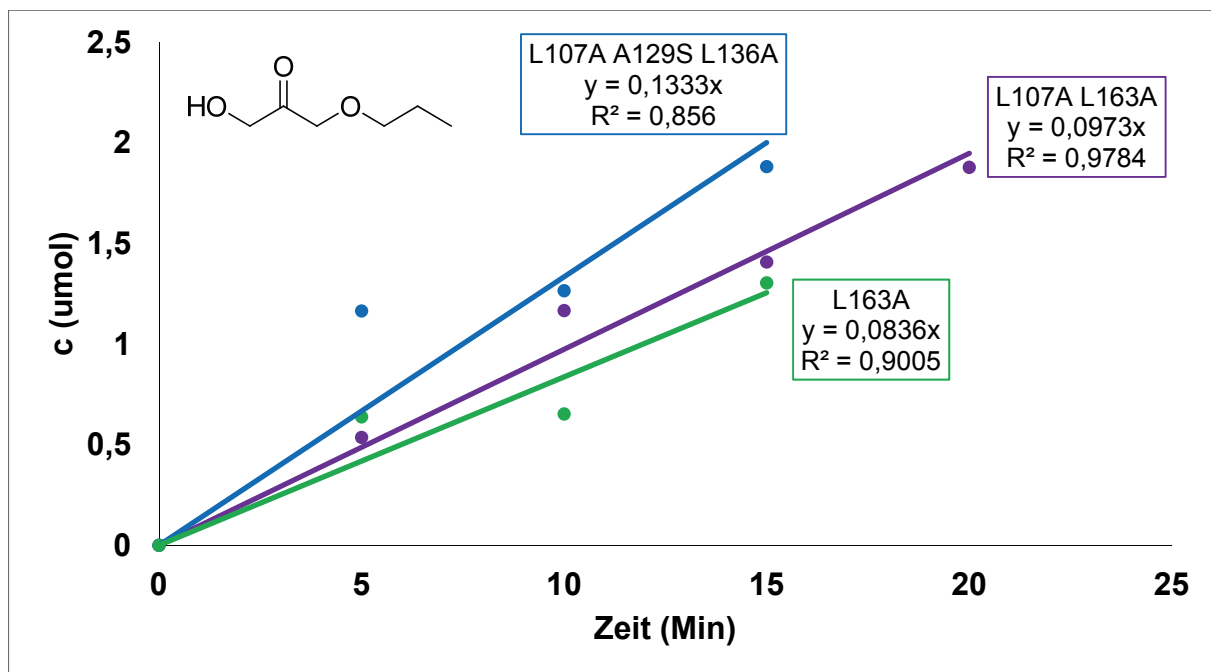


Abb. 123: Umsatz-Zeit-Geraden für das 1-Hydroxy-3-*n*-propoxypropan-2-on **96**.

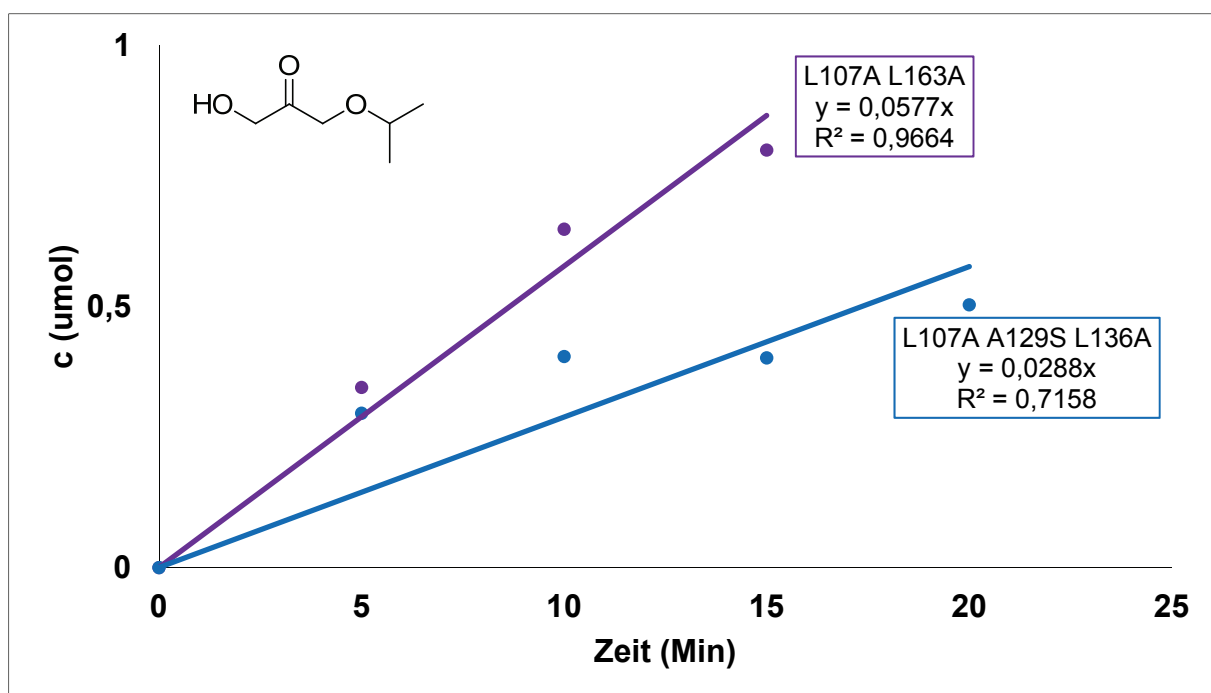


Abb. 124: Umsatz-Zeit-Geraden für das 1-Hydroxy-3-*i*-propoxypropan-2-on **97**.



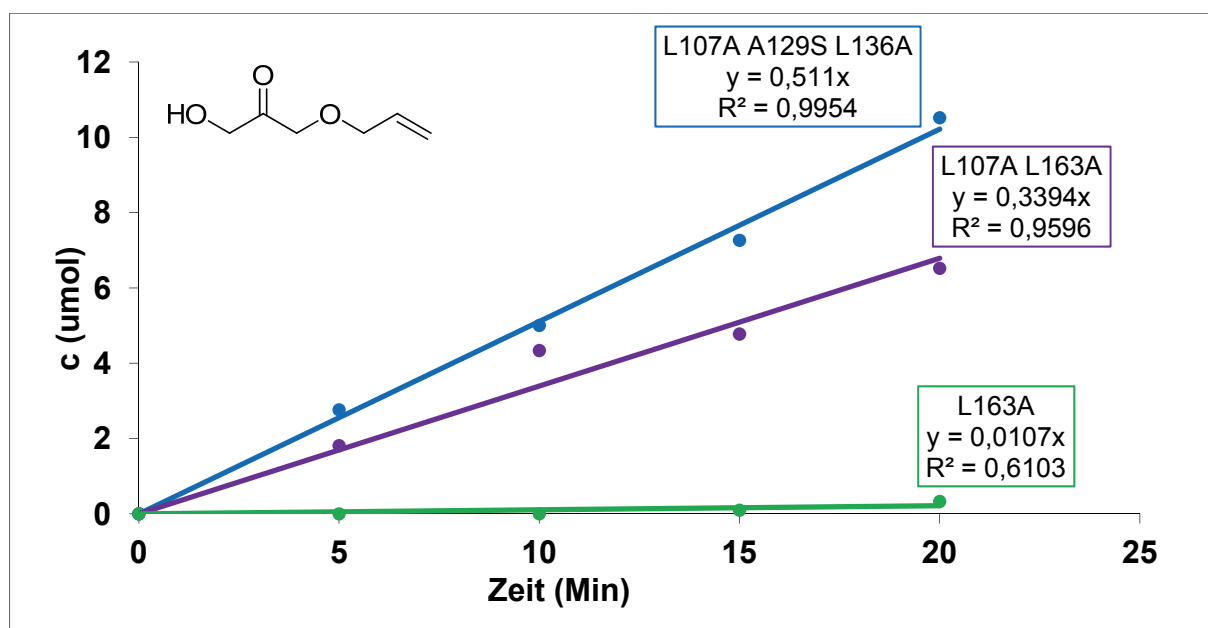


Abb. 125: Umsatz-Zeit-Geraden für das 1-(Allyloxy)-3-hydroxypropan-2-on **106**.

Diese positiven Donorkomponenten wurden daraufhin im präparativen Maßstab von 10 mL Totalvolumen angesetzt und die entstandenen Produkte aufgereinigt und vollständig charakterisiert.

Abb. 126 zeigt das Reaktionsschema.

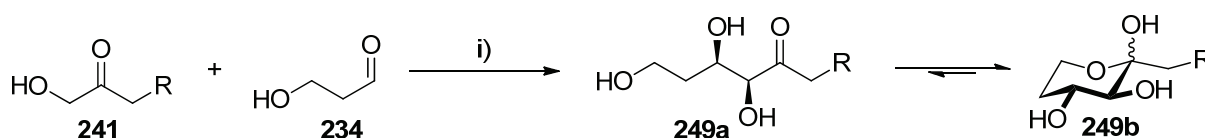


Abb. 126: Allgemeine Reaktionsführung der enzymkatalysierten Aldolreaktion mit FSA bzw. TalB; i) 10 mL Totalvolumen, GlyGly-Puffer 50 mM (pH 8.5), Donor 150 mM, Akzeptor 100 mM, Enzym-Lyophilisat: 15 – 20 mg, 24 – 48 h, RT.

Donorsubstrate und Enzym-Lyophilisat wurden entweder direkt eingewogen oder als Stammlösung eingesetzt. Die direkte Einwaage hat sich in beiden Fällen als bessere Variante dargestellt, da es bei Stammlösungen vorkommen kann, dass Niederschläge auftreten, die den Reaktionsverlauf stören können.

Die NMR-analytische Auswertung der Desoxyzucker mit variabler Alkylkette am anomeren Zentrum folgt dem Beispiel in Abb. 127. Hierbei werden offenkettige Form,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomer beobachtet. Die

Zuordnung erfolgt am einfachsten mittels 2D-Auswertung, wobei als Anhaltspunkte immer die farbig markierten Peaks dienen, da diese sich in den verschiedenen Spektren für die jeweilige Einheit wiederholen. Für die Etherprodukte erleichtert sich die Auswertung, da wegen der höheren Elektrophilie der Ketonfunktion nur noch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomer erwartet werden und mit zunehmender Alkylkette am Ether nur noch das  $\beta$ -Anomer auftritt.

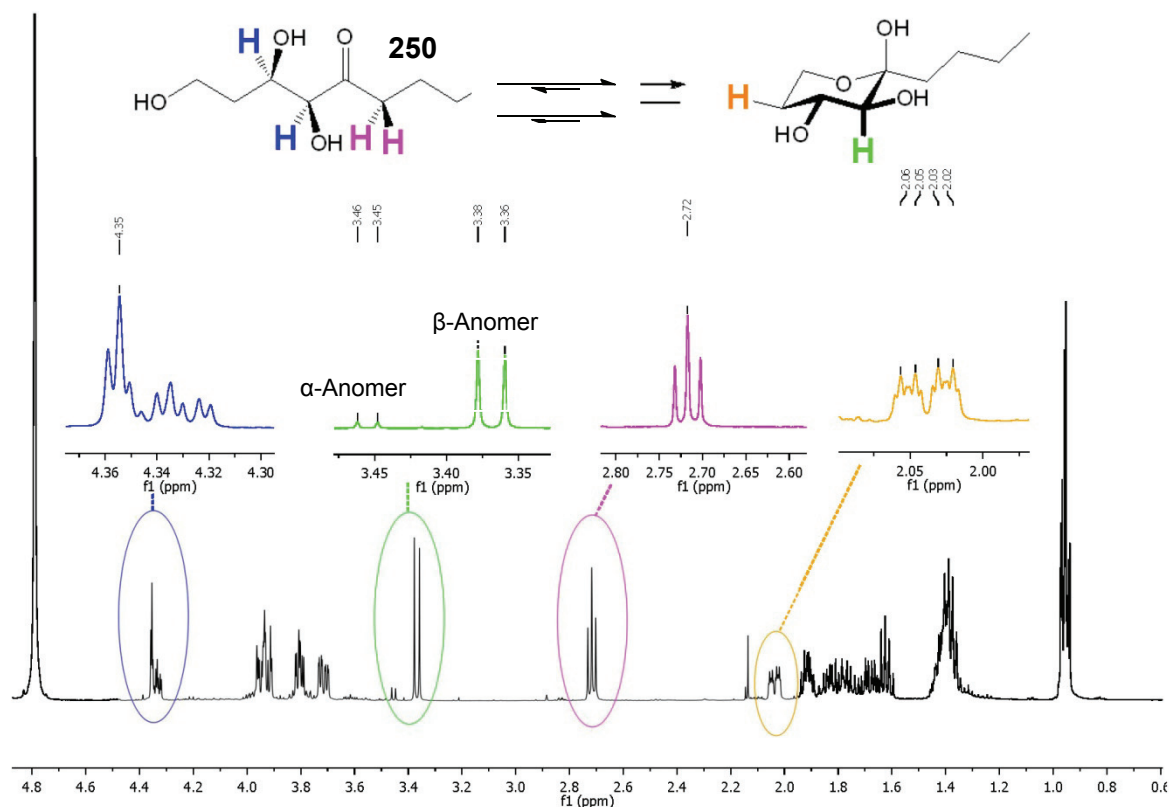


Abb. 127:  $^1\text{H}$  NMR von Verbindung **250**.

Abb. 128 zeigt noch einmal die Substratbindung basierend auf der röntgenkristallographischen Struktur von  $\text{FSA}^{\text{wt}}$ . In grün wurden hierbei die Reste des aktiven Zentrums markiert, die Kontakt mit dem Substrat haben. Akzeptor- und Donorsubstrat sind in hellblau und gelb dargestellt.

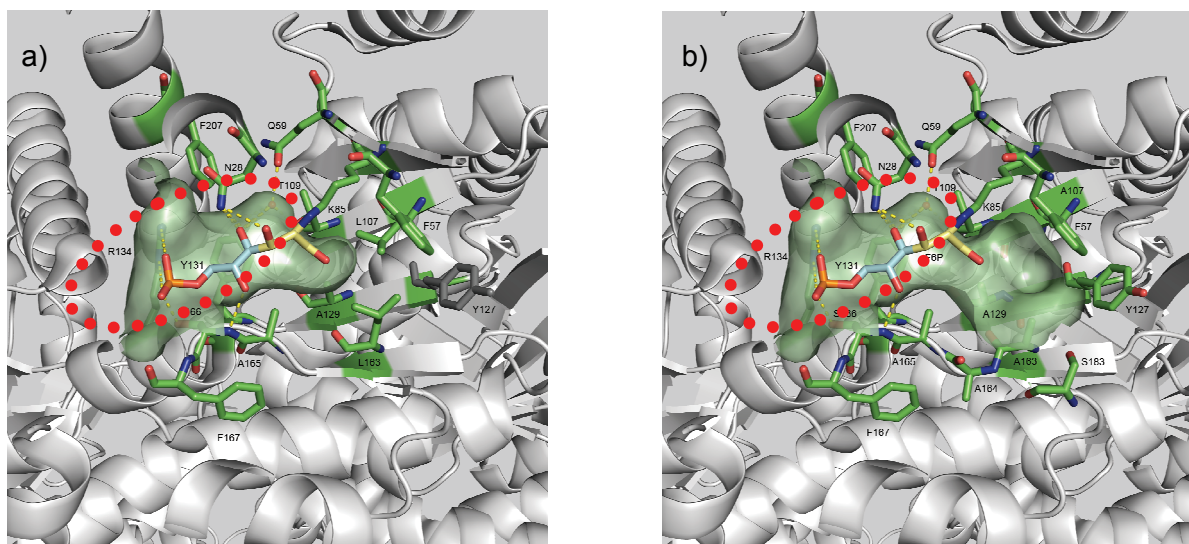


Abb. 128: a) Illustrierung der Substratbindung basierend auf der Kristallstruktur von FSA<sup>wt</sup> (pdb 1j6w).<sup>[143]</sup> b) Doppelmutante FSA L107A/L163A. Der rot markierte Bereich am Lysinrest K85 zeigt gebundene Fru6P (pdb 1l6w; unter Verwendung von PyMOL).

Bei Versuchen zur Reaktion mit 1-Hydroxy-3-methylbutanon **56** bzw. 1-Hydroxy-3-dimethylbutanon **55** konnte auch nach 48h kein Umsatz verzeichnet werden. Trotz der Vielfalt an verfügbaren Enzymvarianten mit vergrößertem aktiven Zentrum konnte keine Produktbildung detektiert werden (Abb. 129).

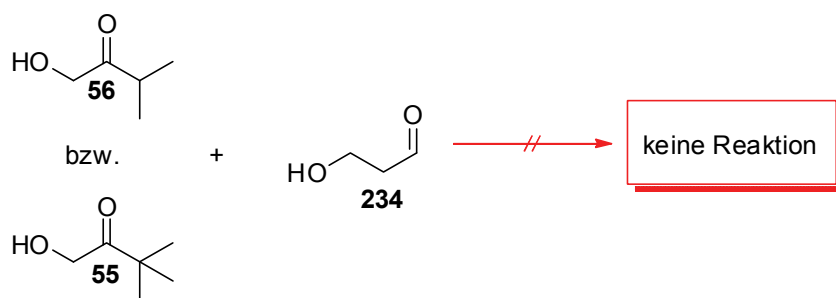


Abb. 129: Keine Reaktion von Verbindung **55** und **56** mit 3-HP **234**.

Es wird angenommen, dass die Methylen-Einheit in  $\gamma$ -Position ebenso wie die  $\alpha$ -Methylen-Einheit ein strukturell essentieller Teil der Verbindungen ist, der für den Umsatz des Donorsubstrats notwendig ist. Die Eingrenzung der Hydroxyketone lässt sich somit erweitern von der Notwendigkeit der  $\alpha$ -Hydroxy-Gruppe auf eine in  $\gamma$ -Position essentielle CH<sub>2</sub>-Einheit. Modelling- und Mutationsversuche

hierzu sind Gegenstand weiterführender aktueller Forschungsarbeiten im AK Fessner. Tabelle 26 zeigt die in dieser Arbeit synthetisierten Desoxyzucker mit isolierten Ausbeuten.

Tabelle 26: Mit FSA-Varianten synthetisierte Desoxyzucker **250 – 262** (als  $\beta$ -Anomer).

Nr.	Verbindung		Ausbeute [%]
<b>251</b>	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4,5,7-Trihydroxyheptan-3-on		89
<b>252</b>	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-5,6,8-Trihydroxyoctan-4-on		75
<b>250</b>	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1,3,4-Trihydroxynonan-5-on		76
<b>253</b>	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1,3,4-Trihydroxydecan-5-on		50
<b>254</b>	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-5,6,8-Trihydroxy-2-methyloctan-4-on		28
<b>255</b>	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-5,6,8-Trihydroxy-2,2dimethyloctan-4-on		25
<b>256</b>	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1,3,4-Trihydroxy-8-methylnonan-5-on		25
<b>257</b>	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4,6-Trihydroxy-1-methoxyhexan-2-on		89

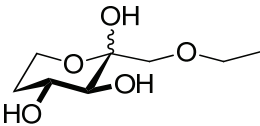
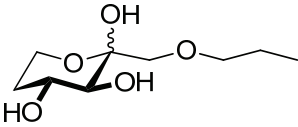
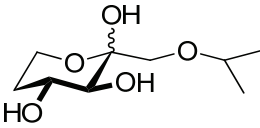
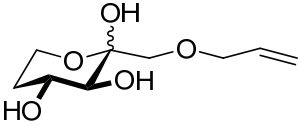
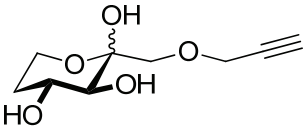
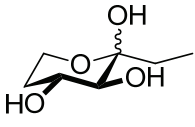
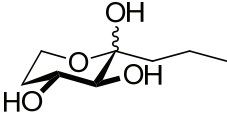
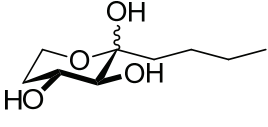
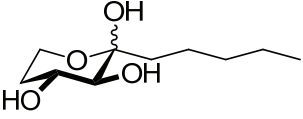
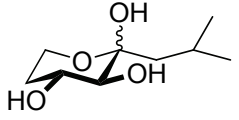
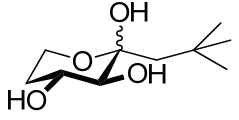
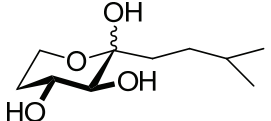
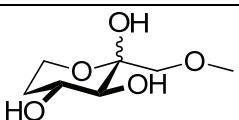
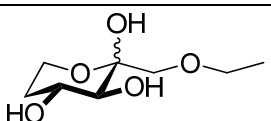
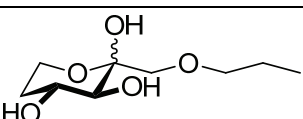
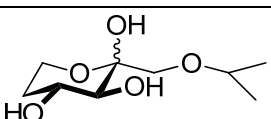
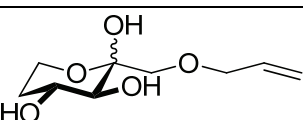
258	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-Ethoxy-3,4,6-trihydroxyhexan-2-on		82
259	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4,5-Trihydroxy-1-propoxyhexan-2-on		28
260	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4,6-Trihydroxy-1-isopropoxyhexan-2-on		30
261	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(Allyloxy)-3,4,5-trihydroxyhexan-2-on		45
262	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4,6-Trihydroxy-1-(prop-2-yn-1-yloxy)hexan-2-on		42

Tabelle 27 zeigt das Anomeren-Verhältnis der synthetisierten Produkte. Der Übersicht halber ist nur das ringgeschlossene  $\beta$ -Anomer gezeichnet.

Tabelle 27: Anomeren-Verhältnis der Desoxy-Produkte.

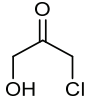
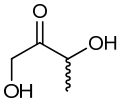
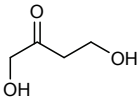

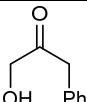
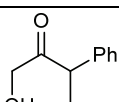
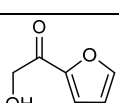
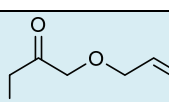
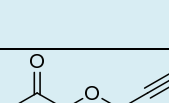
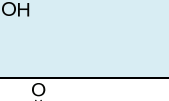
Produkte	$\alpha$	$\beta$	offenkettig
	6	72	22
	5	67	34
	5	54	41

	4	62	34
	<1	87	13
	a)	a)	a)
	5	54	41
	<1	>99	<0.1
	<1	>99	<0.1
	<1	>99	<0.1
	<1	>99	<0.1
	<1	>99	<0.1

a) Keine Angaben möglich

Bislang konnten alle einfachen 1-Hydroxy-2-alkanone und 1-Hydroxy-2-alkoxy-ketone mit dem Akzeptor 3-Hydroxypropanal **234** zum entsprechenden Desoxyzucker umgesetzt werden, allerdings wurden in dieser Arbeit weitaus mehr mögliche Donorsubstrate hergestellt als bislang getestet werden konnten. Die nächste Generation wurde daher bereits HPLC-analytisch auf Akzeptanz vermessen (Tabelle 28). Wie sich zeigte, konnte dabei außer dem Propargylether **109** kein positives Donorsubstrat gefunden werden. Die neuen Erkenntnisse der Notwendigkeit der CH<sub>2</sub>-Gruppe in γ-Position schließen somit momentan weitere Verbindungen wie **55** oder **56** als positive Donorsubstrate aus.

Tabelle 28: HPLC-Messungen zur Reaktivität der neuen Donorsubstrate, unter FSA-Katalyse.

Donor Substrate	wt	L107A	A129G	A129S	L163A	L107A/A129G	L107A/L163A	A129G/L163A	A129S/L163A	L107A/A129G/L163A	L107A/A129S/L163A
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	10	-	-	95	88	96	96	94	20	95
	-	8	-	-	96	96	96	96	96	15	96
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Die blau markierte Verbindungen **109** konnte, neben dem bereits bekannten Allylether-Derivat **106**, in neuesten HPLC-Messungen als einziges Substrat von FSA-Varianten umgesetzt werden (HPLC-Messungen: AK Clapés / Barcelona). Die Derivatisierungsmöglichkeiten beider Moleküle können nach der Umsetzung zum Desoxyzucker weiter Nutzung finden. So sind, wie Abb. 130 zeigt, verschiedenste Möglichkeiten realisierbar, um funktionalisierte Desoxyzucker herzustellen.

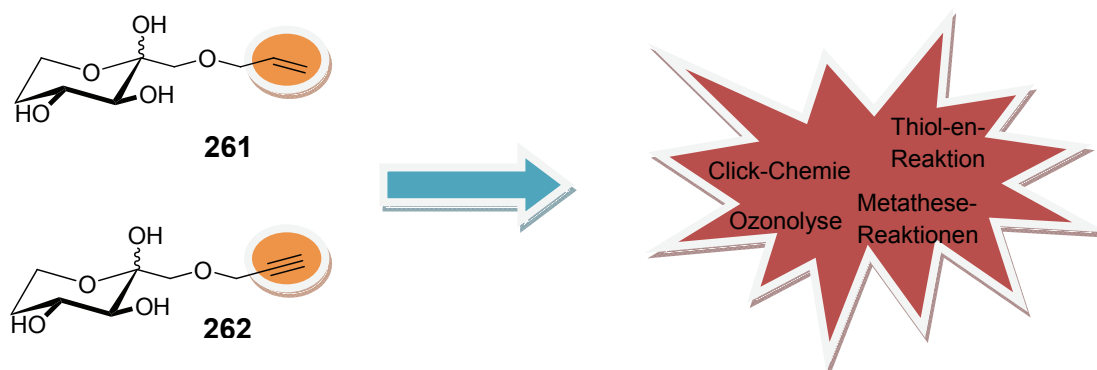


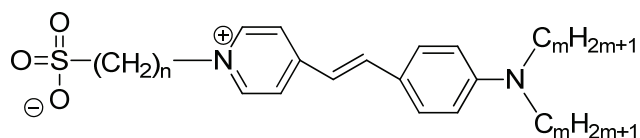
Abb. 130: Mögliche Derivatisierungsmethoden funktionalisierter Desoxyzucker **261** und **262**.

### 3.4 Stabilität von TalB-Varianten und FSA

Der präparative Einsatz von Enzymen wird oftmals durch Temperaturbeschränkungen begrenzt, da die meisten Enzyme mesophiler Organismen ihr Temperaturoptimum bei milden Temperaturen von < 45 °C erreichen und bei höheren Temperaturen irreversibel denaturiert werden. Die Transaldolase B gehört zu den mesophilen Enzymen und ist daher dieser Temperatureinschränkung unterworfen.<sup>[83]</sup>

Der Thermofluor-Assay ist eine schnelle, fluoreszenzbasierte Methode für die thermische Stabilitätsbestimmung von Proteinen. Im Detail beruht diese Methode auf der temperaturabhängigen Proteinentfaltung. Bei niedriger Temperatur liegen die Proteine in ihrer aktiven globulären Konformation vor, wobei die polare Oberfläche dem Solvens Wasser zugewandt ist und hydrophobe Anteile im Inneren verborgen sind. Bei höheren Temperaturen, die zur Denaturierung führen, öffnet sich hingegen die native Proteinfaltung und gibt somit hydrophobe Bereiche frei, welche mit dem umgebungssensitiven Fluorophor (SYPRO Orange®, Invitrogen) wechselwirken und in hydrophober Umgebung ein intensives Fluoreszenzsignal induzieren (Abb. 131).<sup>[144]</sup>





mit  $n = 3 - 4$   
 $m = 2 - 10$

Abb. 131: Struktur von SYPRO Orange **263**.

Das Phänomen ist ähnlich dem Verhalten des roten Phenanthridin-Farbstoffs Ethidiumbromid **264**, der zum Nachweis von Nukleinsäuren verwendet wird. Durch Interkalation des Farbstoffs zwischen die Nukleinbasen ändert sich das Absorptionsspektrum (Bsp. Anfärben von DNA in Gelelektrophoresen, Abb. 132).<sup>[145]</sup>

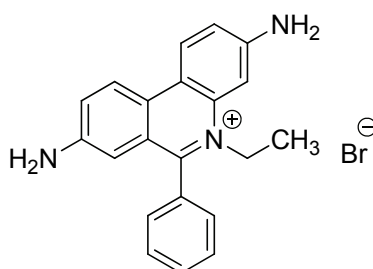


Abb. 132: Struktur von Ethidiumbromid, ein roter Phenanthridin-Farbstoff **264**.

Aktuelle mit dem ThermoFluor-Assay gewonnene Analytikdaten im Arbeitskreis belegen, dass trotz des mesophilen Charakters der TalB die meisten in dieser Arbeit verwendeten Varianten erst bei Temperaturen über 50 °C denaturieren. Es fällt auf, dass eine Mutagenese der Position R181E, welche für die Phosphatbindung zuständig ist, zu einer Steigerung der Temperaturstabilität von ca. 10°C führt. Die kombinierte Variation in der TalB<sup>T243A</sup> scheint mit einer Denaturierungstemperatur von 62.7 °C zudem besonders stabil (Tabelle 29).

Tabelle 29: ThermoFluor-Assay für TalB<sup>F178Y</sup> und Varianten (ohne wt). Besonders stabile Varianten wurden in blau markiert.

Enzym-Varianten TalB	$T_m$ [°C]
Y	48.7
YA	46.1
YE	57.7
YEA	58.6
YEA*	58.2
YEL	55.3
YEQ	58.5
YEAL	54.3
YEAA	56.6
T243A	62.7
M223A	57.7

Enzyme, die auch bei höheren Temperaturen stabil sind, haben den großen Vorteil, dass sie durch einfache Hitzeinkubation ohne die Notwendigkeit aufwendiger chromatographischer Aufreinigungsschritten oder teurer Affinitätschromatographie (Ni<sup>2+</sup>-NTA-Agarosegelsäulen) hergestellt werden können, da die meisten mesophilen Enzyme bei Temperaturen über >60°C innerhalb von 10 min inaktiviert werden. Zelfreie Roh-Extrakte rekombinant überexprimierter Enzyme können ebenfalls meist direkt für präparative Zwecke eingesetzt werden, da konkurrierende Aktivitäten anderer Enzyme im Vergleich stark reduziert sind. Die FSA zeigt hohe Temperaturstabilität ( $t_{1/2}$  = 16 h bei 75 °C), obwohl das Enzym aus mesophilen *E. coli*-Bakterien stammt. Tabelle 30 zeigt die Thermostabilität ausgewählter Varianten.<sup>[83]</sup>

Tabelle 30: Auswahl an FSA-Varianten; die sehr stabile Variante L107A ist blau markiert.

Enzym-Varianten FSA	$T_m$ [°C]
wt	87.0
L107A	90.4
L163A	78.4
L107A L163*	81.4
A129S L163A	79.5
A129G	86.4

\* = Rohpräparat ohne Aufreinigung

### 3.5 NMR-spektroskopisches Konkurrenz-Experiment zur Bestimmung der relativen Kinetik von 1-Hydroxy-2-pentanon und 1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on

Um die relative Substrattoleranz der FSA gegenüber den beiden Ketol-Substanzklassen (Alkanone und DHA-Ether) validieren zu können, wurde ein kompetitives Kinetik-Experiment mit NMR-spektroskopischem *in situ*-Monitoring durchgeführt. Als Repräsentanten wurden hierzu äquimolare Mengen (jeweils 75 mM) des 1-Hydroxy-2-pentanons **9** und des bioisosteren Ether-Analogons 1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on **8** in gegenseitiger Konkurrenz um eine begrenzende Menge an 3-Hydroxypropanal **234** als Akzeptor im Verhältnis 2:1 (Donor: Akzeptor) zeitgleich in einer durch die FSA L107A/L163A katalysierten Aldoladdition umgesetzt (Abb. 133).

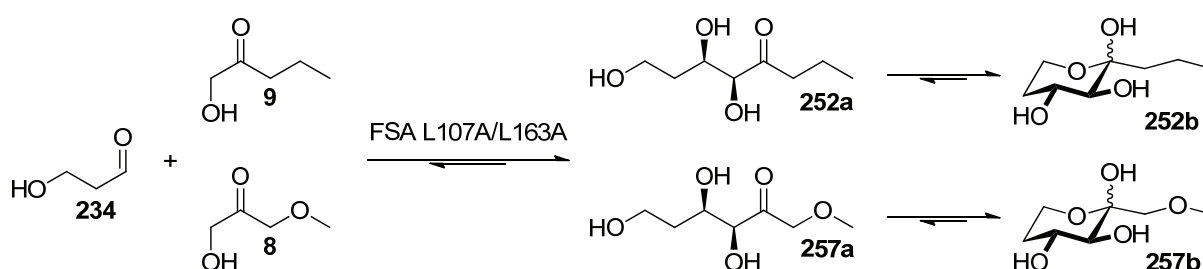


Abb. 133: Konkurrenz-Experiment mit den Substraten **8** und **9** und dem Akzeptor 3-HP **234**, katalysiert durch die Variante FSA L107A/L163A.<sup>[129b]</sup>

Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum in Abb. 134 zeigt das Ausgangsspektrum zur Zeit  $t_0$  vor dem Start der Reaktion durch Enzymzugabe. Hierin wurde die Zuordnung zu den entsprechenden Eduktsignalen getroffen.

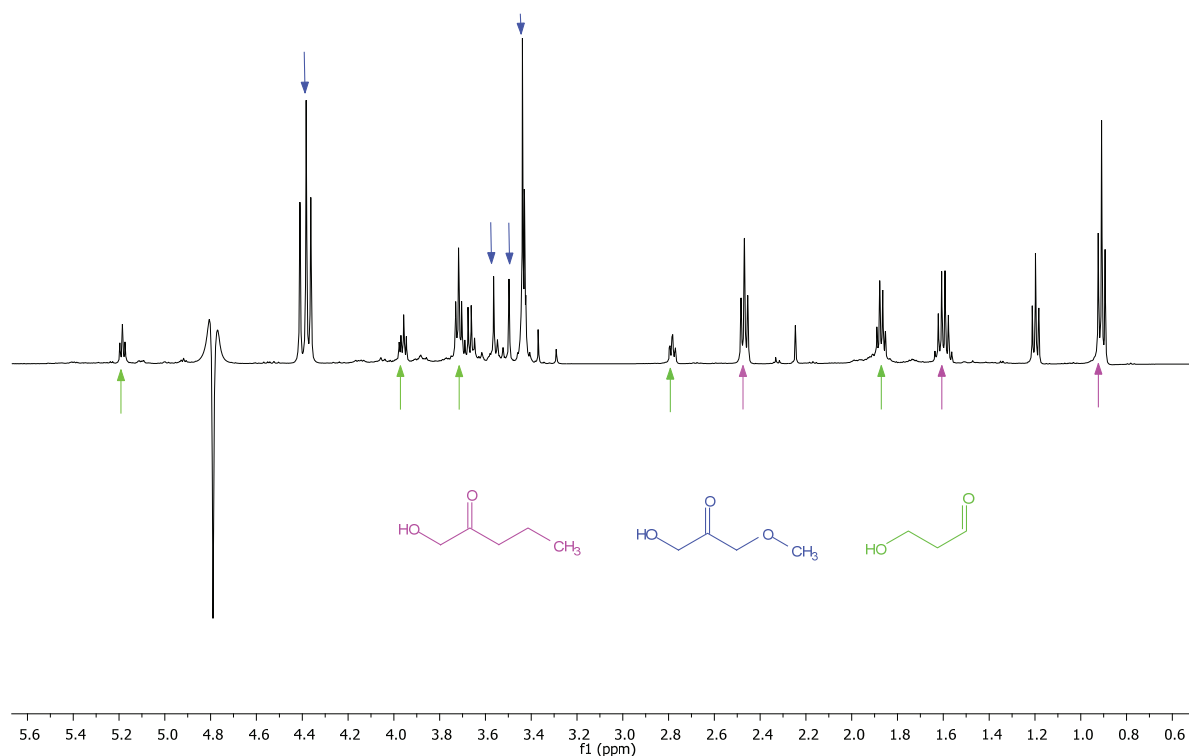


Abb. 134:  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum zur Zeit  $t = 0$  vor Enzymzugabe. Gekennzeichnet sind die charakteristischen Signale der konkurrierenden Donoren 1-Hydroxy-2-pentanone **9** (magenta) und 1-Hydroxy-3-methylether **8** (blau) sowie der Akzeptor 3-Hydroxypropanal **234** (grün).

Der zeitliche Verlauf der Produktbildung von **252** und **257** wurde  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch quantitativ vermessen. Hierzu wurden jeweils die relativen Integrale der charakteristischen Protonensignale bestimmt, welche im Spektrum klar separiert auftreten und eindeutig den einzelnen Produkten zugeordnet werden konnten (Abb. 135). Im Fall von **252b** ist dies das beobachtete Tripletsignal bei 2.6 ppm, welches der zum anomeren Zentrum benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppe zuzuordnen ist. Für **257b** wurde entsprechend das äquatoriale Ringproton an C-4 bei 2.0 ppm ausgewählt.

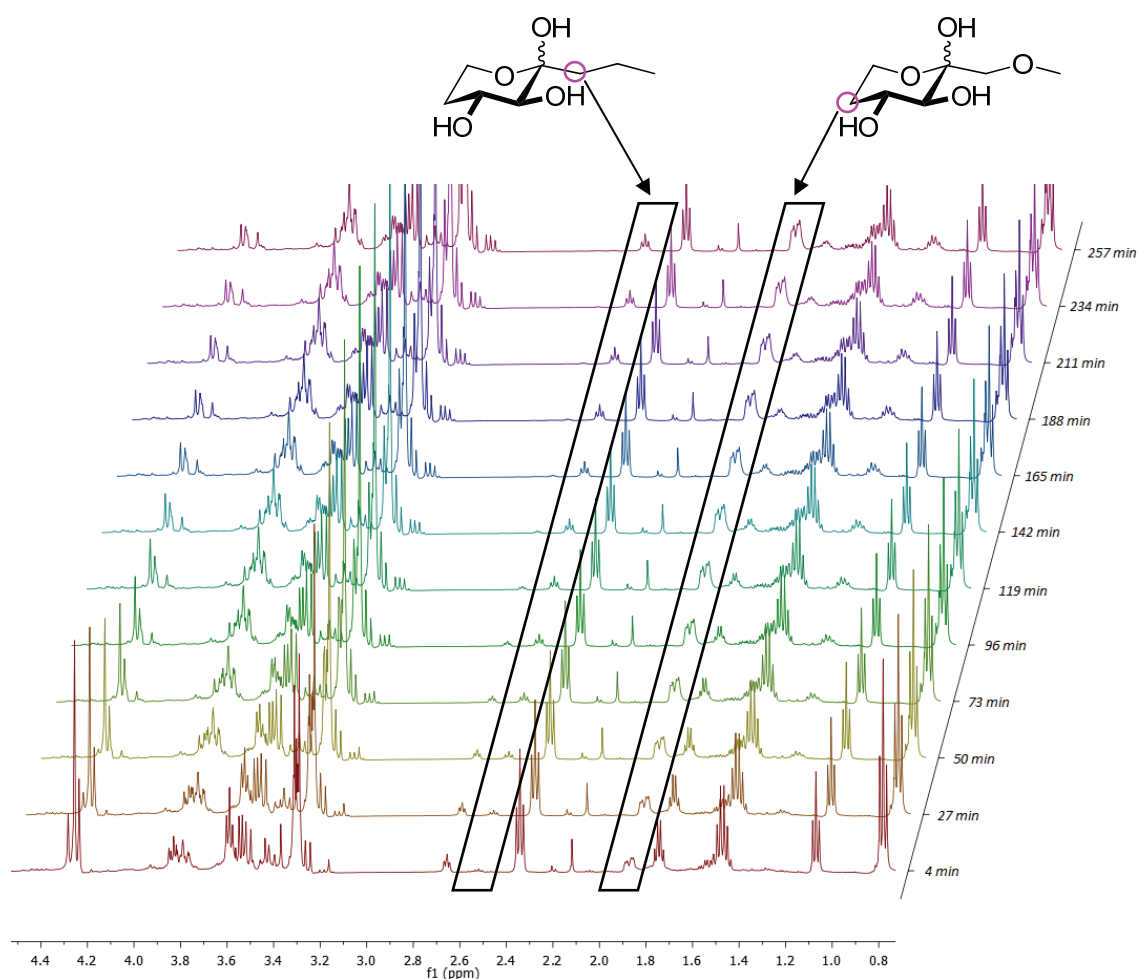


Abb. 135: NMR-Spektren der Reaktion aus Abb. 134 zu verschiedenen Zeiten bis zu  $t = 257$  min. Charakteristische Produktsignale sind entsprechend markiert.

Aus dem Verhältnis der normierten Integrale zwischen den ausgewählten Edukt- (2.4, 4.3 ppm) und Produktsignalen (2.0, 2.6 ppm) zur jeweiligen Zeit wurde der entsprechende Umsatz jeweils zu den einzelnen Produkten **252** und **257** (s. Abb. 135) abgeleitet. Summarisch sind diese Daten in normierter Form in Abbildung 136 dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass der 1-Hydroxy-3-methylether **8** schneller mit 3-HP **234** reagiert als die analoge Alkankomponente **9**. Die Reaktion zwischen 3-HP **234** und **9** erreicht eine Ausbeute von 80%, wogegen mit dem Substrat **9** nur 20% erreicht werden. Die initiale Reaktionsgeschwindigkeit, ermittelt durch exponentiellen Datenfit und Ableitung der initialen Steigung, ist bei **8** um knapp einen Faktor von 10 schneller als bei **9**. Somit wird mit **8** zunächst zehnmal schneller und insgesamt viermal mehr Produkt gebildet.

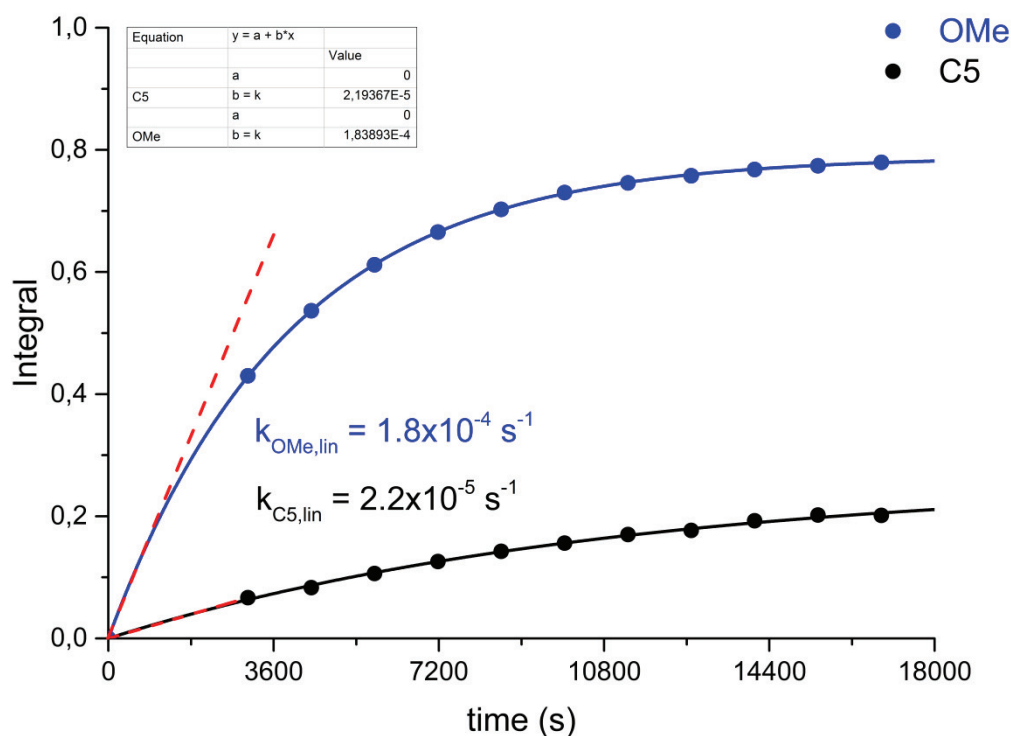


Abb. 136: Umsatz-Zeit-Kurven der Donorsubstrate **8** (OMe, blau) und **9** (C5, schwarz) mit dem Akzeptorsubstrat 3-HP **234**, angepasst an entsprechende Exponentialfunktionen. Ableitung der Anfangssteigungen (rot) zeigen die initialen Reaktionsgeschwindigkeiten.

Der zusätzliche Sauerstoff in der Ether-Verbindung **257** übt offenbar auf die Bildungsgeschwindigkeit des Desoxyprodukts einen signifikant beschleunigenden Einfluss aus. Dies könnte zum Einen auf eine erhöhte Substrataffinität im aktiven Zentrum des Enzyms durch vermehrte Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zurück zu führen sein, was somit die Bildungsgeschwindigkeit der Hinreaktion des enzymatischen Gleichgewichts begünstigt. Zum Anderen könnte die Rückreaktion der enzymatischen Aldoladdition bei **257a** stark eingeschränkt sein, da die Gleichgewichtslage durch eine nachgelagerte Bildung der bevorzugten Pyranose-Form **257b** auf Grund des negativen induktiven Effekts der Methoxygruppe vermutlich die Produktbildung deutlich stärker begünstigt als im Falle des weniger elektrophilen Alkanons. Auch eine Mesomeriestabilisierung der gebildeten Pyranose-Form **257b** durch den positiven mesomeren Effekt der Methoxygruppe unterdrückt die Spaltung des Produkts **257b** in seine Ausgangskomponenten.<sup>[83]</sup>

---

## 4. Zusammenfassung

Aldolasen spielen für die asymmetrische Synthese multifunktionaler chiraler Produkte eine signifikante Rolle, da sie chirale Zentren mit bekannter Absolutkonfiguration zuverlässig bilden können. Bei der stereoselektiven Addition ist das Nukleophil typischerweise ein enolisierbares Keton und der Akzeptor ein Aldehyd. Während die meisten Aldolasen eine breite Palette nicht natürlicher Aldehyde als Elektrophile akzeptieren, liegt die Limitierung in ihrer strikten Donorspezifität, die aus der für den Mechanismus notwendigen Bildung eines Carbanion-Nukleophils in wässrigem Medium herrührt. Kleinste Veränderungen der nukleophilen Struktur resultieren in einer drastischen Abnahme der Enzymaktivität, was den starken Einfluss von sterischen und elektronischen Faktoren in der Orientierung und Stabilisierung des aktivierten nukleophilen Substrats im katalytisch aktiven Zentrum der Aldolase zeigt.

In Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen Clapés (Barcelona) und Sprenger/Samland (Stuttgart) stand in dieser Arbeit die Herstellung und Charakterisierung neuer Donor-toleranter Aldolasen für die Asymmetrische Synthese, z.B. von neuartigen Desoxyzuckern, im Fokus. Hierfür musste eine Entwicklung und Optimierung der Synthesen systematisch strukturveränderter  $\alpha$ -Hydroxyketone als Donorsubstrate und danach deren enzymatische Umsetzung in einer Aldolreaktion mit einem ausgewählten Akzeptor (3-HP) zum entsprechenden Desoxyzucker unter Verwendung verschiedener Varianten von FSA<sup>wt</sup> und TalB<sup>F178Y</sup> stattfinden.

### 4.1 Chemische Synthese linearer und verzweigter $\alpha$ -Hydroxyketone

Für die enzymatische Aldoladdition mit FSA<sup>wt</sup>, TalB<sup>F178Y</sup> und deren Varianten wurden bereits Hydroxyaceton, Hydroxybutanon, Dihydroxyaceton und Glykolaldehyd von *Clapés*, *Fessner*, *Rale*, *Samland* und *Sprenger* als Donorsubstrate in ersten präparativen Studien genutzt. Im Rahmen dieser Dissertation konnten zudem zwei einfache und effektive Hauptrouten zu weiteren strukturverwandten, linearen und verzweigten  $\alpha$ -Hydroxyketonen erarbeitet werden. Eine Gesamtübersicht der wichtigsten Synthesewege ist in Abb. 137 aufgeführt.

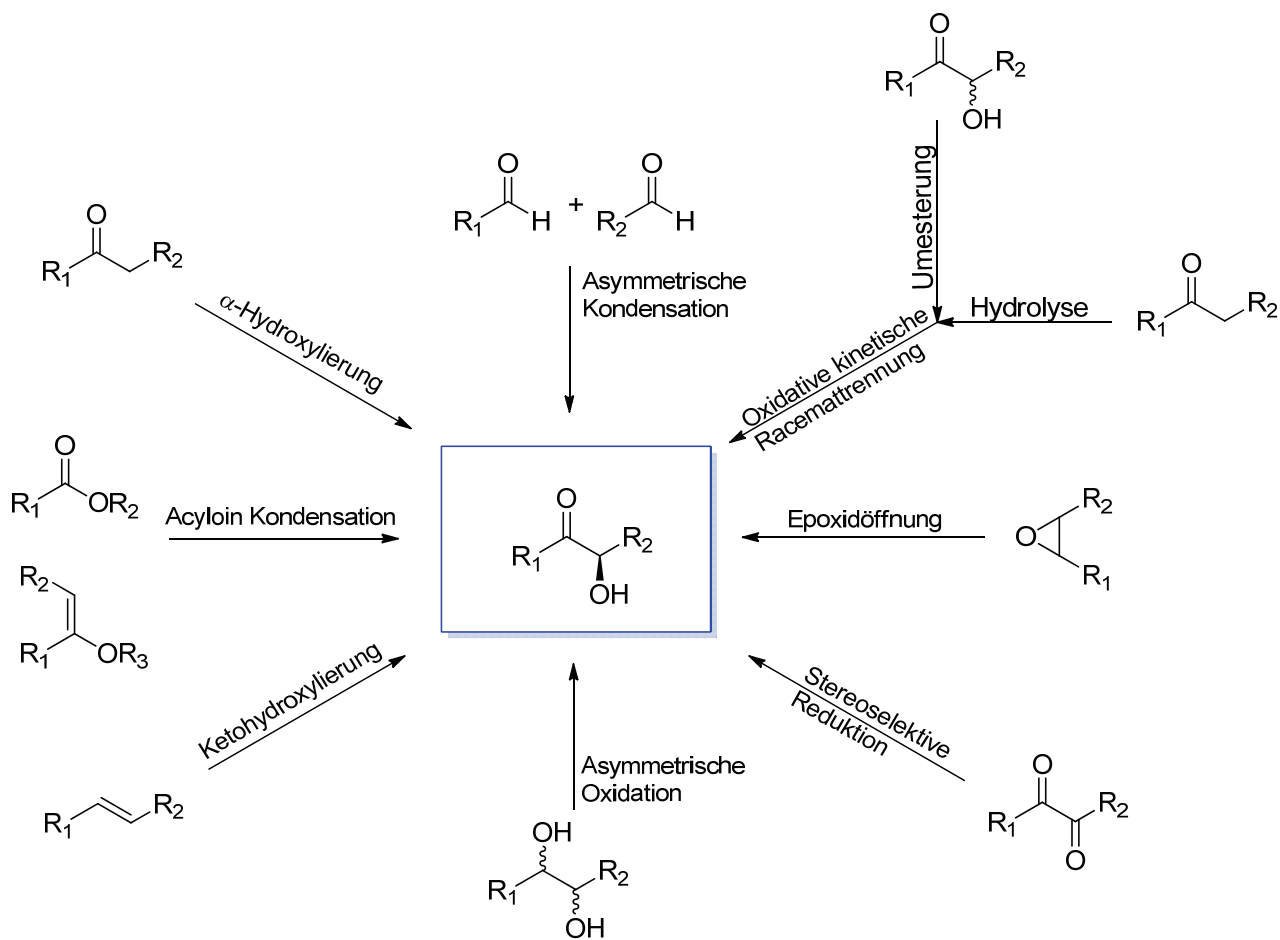


Abb. 137: Zusammenfassung der wichtigsten chemischen/organochemischen und biotechnologischen Syntheserouten für  $\alpha$ -Hydroxyketone.

Zunächst wurde versucht, aus den vielfältigen Herstellungsmöglichkeiten für 1-Hydroxy-2-alkanone den effizientesten Syntheseweg aus den jeweils kommerziell verfügbaren Ausgangskomponenten zu finden. Es konnte gezeigt werden, dass die Synthese linearer und verzweigter 1-Hydroxy-2-alkanone über die folgenden drei Syntheserouten jeweils als einstufiges Verfahren mit kostengünstigen Reagenzien machbar ist (Abb. 138).



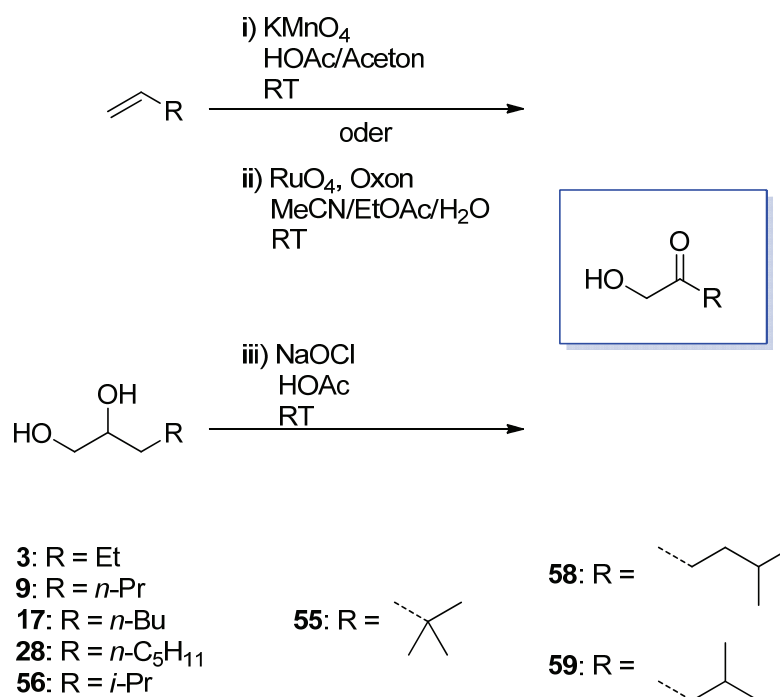


Abb. 138: Zusammenfassung der effektivsten Routen zur Synthese linearer und verzweigter 1-Hydroxy-2-alkanone.<sup>[109c]</sup>

Alle in Abb. 138 aufgeführten Methoden zeigen eine Optimierung im Hinblick auf Kosten, wenige Synthesestufen und der Vermeidung cancerogener Stoffe wie sie z.B. in der selektiven Diol-Oxidation mit Zinnalkyl-Reagenzien oder der Alken-Oxidation mittels OsO<sub>4</sub> Anwendung finden.

Für die linearen 1-Hydroxy-2-alkanone **3**, **9**, **17** und **28** ist vorzugsweise die Oxidation von 1,2-Diolen mit NaOCl geeignet, da die gewünschten Produkte hiermit schnell und in guten Ausbeuten zugänglich sind. Die verzweigten 1-Hydroxy-2-alkanone **55**, **56**, **58** und **59** konnten zwar nach der Methode von *Plietker et al.* durch Oxidation terminaler Alkene mit RuO<sub>4</sub> selektiv und in guten Ausbeuten hergestellt werden, jedoch sind hohe überstöchiometrische Mengen an Re-Oxidans unpraktisch und erlauben keine effektive Temperaturkontrolle. Es konnte gezeigt werden, dass vergleichbare Ausbeuten mit dem kostengünstigeren Kaliumpermanganat-Verfahren erzielt werden können und darüber hinaus ein einfaches Aufskalieren der Ansatzgröße zuverlässig realisierbar ist.

## 4.2 Synthese linearer und verzweigter Dihydroxyaceton-Monoether

Um die katalytische Flexibilität von Varianten der FSA und TalB<sup>F178Y</sup> gegenüber verschiedenartigen Donorsubstraten zu untersuchen, waren nicht nur sterische Faktoren durch Erweiterung der Kohlenstoffkettenlänge, sondern zudem elektronische Faktoren über Änderungen der chemischen Funktionalität in den verwendeten Donorkomponenten von Interesse. Als ein erster Schritt in diese Richtung wurden DHA-abgeleitete Monoetherverbindungen **129** hergestellt und getestet werden, die mit den 1-Hydroxy-2-alkanonen strukturell direkt vergleichbar sind und daher eine Differenzierung rein sterischer gegen elektronische Effekte möglich machen. Die erhöhte Carbonyl-Elektrophilie durch den zusätzlichen Elektronenzug des Ether-Sauerstoffs, dessen Fähigkeit zu verstärkten dipolaren Wechselwirkungen mit der Donor-Bindungsstelle bei ähnlicher konformationeller Flexibilität, die relative chemische Stabilität von Alkylethern sowie deren Häufigkeit als Strukturelement in vielen Naturstoffen und bioaktiven Medikamenten zeigt das hohe Interesse an Untersuchungen zu einer solchen Reihe von DHA-Ethern.

Unter Berücksichtigung der hohen Funktionalisierungsdichte und absehbaren chemischen Reaktivität dieser Stoffgruppe wurde eine modulare Synthesestrategie für einen möglichst allgemeinen Zugang zu 1-Hydroxy-3-alkoxypropanone **8**, **95**, **96**, **97**, **105** – **109** konzipiert (Abb. 139).

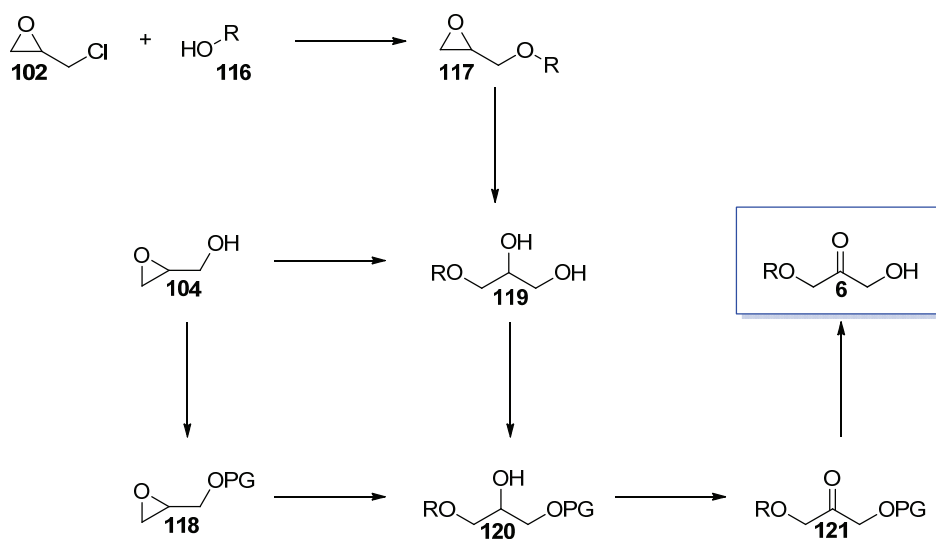


Abb. 139: Modulare Synthesestrategie für Dihydroxyaceton-Monoether **6**.

Mit dieser vernetzten Synthesestrategie ließen sich sowohl bereits bekannte, als auch schwer zugängliche neue und neuartig funktionalisierte  $\alpha$ -Hydroxyketone wie der Propargylether **109**, die

verzweigte Allylkomponente **107** oder auch die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylether-Verbindung **105** synthetisieren (Abb. 140).

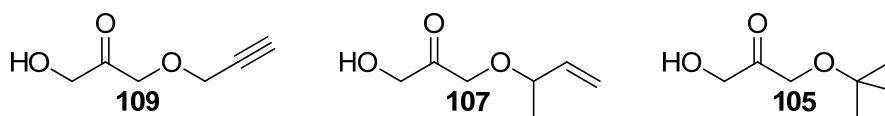


Abb. 140: Neue funktionell interessante 1-Hydroxy-3-alkoxy-ketone.

Als Edukte kamen Glycidol oder Epichlorhydrin zum Einsatz, welche nach der Einführung des gewünschten Etherrests Trityl-geschützt wurden. Eine Oxidation des sekundären Alkohols zum Keton wurde zuverlässig mit PDC erreicht. Die Entschützung im Säuren (z.B. mit TFA bei RT) liefert die freien Zielverbindungen.

Durch HPLC-analytische Studien konnte aufgeklärt werden, dass die entschützten Ether einer säurekatalysierten Zersetzung durch Eliminierung der Ethergruppe unterliegen (Abb. 141), weshalb nach Entschützung eine strikte und Kontrolle des pH-Werts notwendig ist. Daher ist das geschützte Keton die bevorzugte lagerstabile Vorstufe, um die Ether-Verbindungen für die weitere Verwendung erst *in situ* freizusetzen.

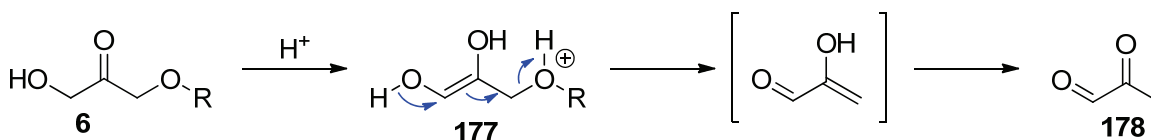


Abb. 141: Postulierter Mechanismus für die säurekatalysierte Zersetzung von 1-Hydroxy-3-alkoxypropanonen zu Methylglyoxal **178**.<sup>[109c]</sup>

Darüber hinaus wurden weitere strukturell relevante Testsubstrate als potentielle Donoren erfolgreich synthetisiert, die nicht direkt zu den beiden genannten Stoffgruppen zählen (repräsentative Beispiele siehe Abb. 142).

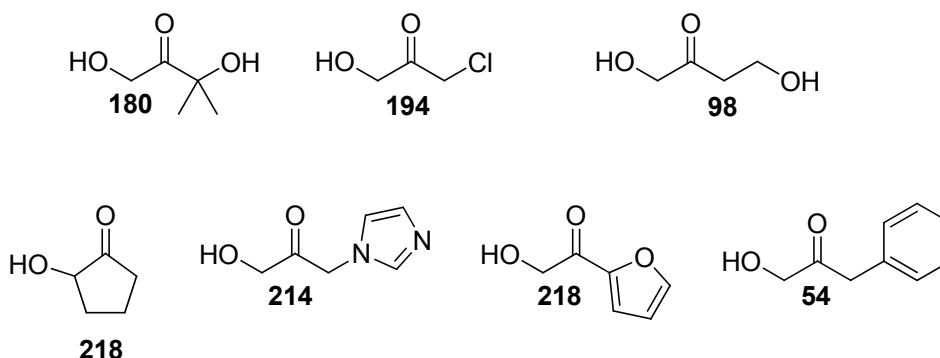


Abb. 142: Auswahl weiterer potentieller Donorsubstrate (vgl. Kapitel 3.1.3, 3.1.4 und 3.1.5).

### 4.3 Enzymatische Synthese neuartiger Desoxyzucker und –Derivate

Für die enzymatische Synthese der verschiedenen Desoxyzucker waren vorangegangene Mutagenese-Überlegungen und –Experimente an der FSA entscheidend. Anhand der Kristallstruktur der FSA wurde eine Vergrößerung des aktiven Zentrums geplant. So wurden in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Clapés (Barcelona) in drei aufeinander folgenden Schritten die nachstehenden Mutagenese-Experimente durchgeführt:

1. Runde: ortsspezifische Einfachmutagenese ausgewählter Positionen
2. Runde: kombinatorische Erzeugung von Doppelmutanten
3. Runde: Herstellung von Tripelmutanten aus den positiv getesteten Varianten

Hierbei war ein Austausch des sterisch anspruchsvollen Leucins in Position 107 und 163 gegen Alanin wichtig, ohne die optimale Proteinfaltung zu beeinträchtigen. Alanin in Position 129 wurde zudem gegen Glycin substituiert (Abb. 143).

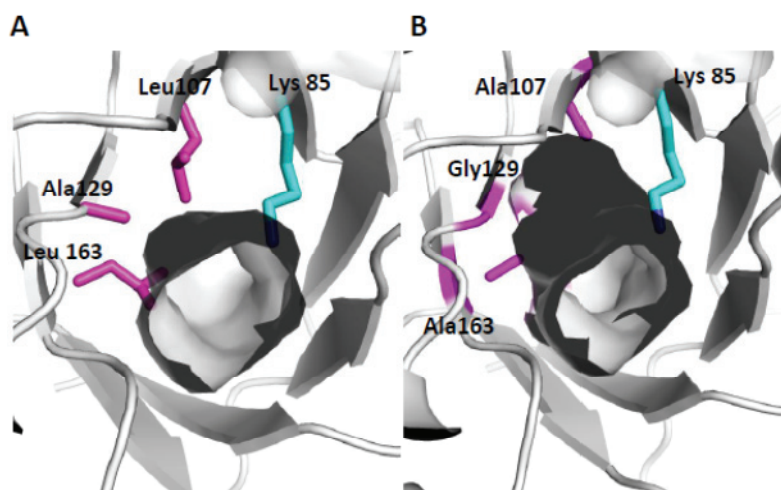


Abb. 143: Vergrößerung der „active site“ der FSA durch gezielte Mutagenese der Positionen L107, L163 und A129 (A); (B) zeigt den gewonnen dunkel gefärbten Hohlraum.<sup>[129b]</sup>

Studien zur enzymatischen Aktivität mit den synthetisierten Donorsubstraten erfolgten zunächst im Assaymaßstab mittels HPLC-Analytik im AK Clapés, die präparativen Studien zur Synthese und spektroskopischen Charakterisierung der Produkten aus den positiv getesteten Ketolen wurde an der TU Darmstadt durchgeführt. Eine Aufskalierung der enzymatischen Mikroansätze gelang problemlos. Die Herstellung, Aufarbeitung und Charakterisierung der verschiedenen Desoxyzucker ließ sich soweit optimieren, dass im mM-Maßstab isolierte Ausbeuten von bis zu 89 % erzielt werden konnten. Interessant war hierbei das durch den Rest R bzw die Ethergruppe bestimmte Verhältnis der drei Formen in Lösung äquilibrierenden Isomeren: die offenkettige Konstitutionsisomeren, welche im Gleichgewicht mit den zyklischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomeren vorliegt (Abb. 144).

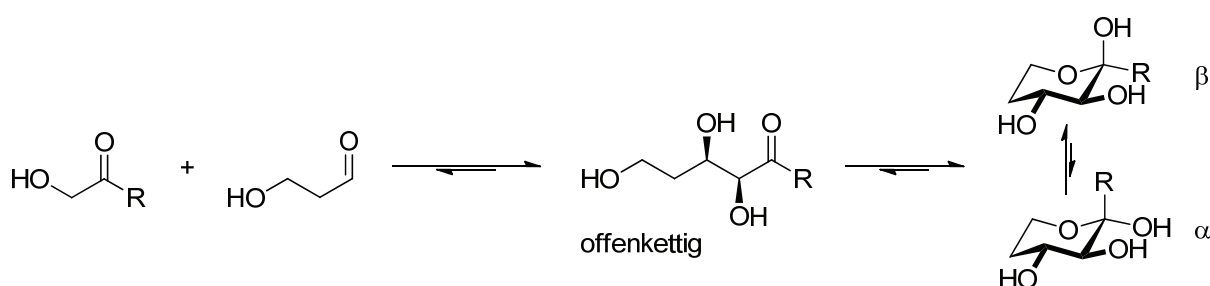


Abb. 144: Konstitutionsisomerie der (3*S*,4*R*)-konfigurierten Aldolprodukte.

---

Durch kinetische Verfolgung von Konkurrenzexperimenten durch *in situ*-NMR-spektroskopische Analytik konnte gezeigt werden, welchen Einfluss induktive und mesomere Effekte auf die Bildungsgeschwindigkeit von Desoxyzuckern haben. So ist im Falle des bio-isosteren Paares **8/9** durch die Einführung des Ether-Sauerstoffatoms in das Donorsubstrat die initiale Reaktionsgeschwindigkeit sowie der Produktumsatz um ein Vielfaches höher als bei dem analogen Alkanon.

Trotz der hohen Ähnlichkeit der 3D-Strukturen der TalB und der FSA erwiesen sich vergleichbare TalB<sup>F178Y</sup>-Varianten in bisherigen Studien als deutlich limitierter in ihrer Toleranz gegenüber der Reihe von Donorkomponenten, die mit der FSA positive Testergebnisse lieferten. Trotz mehrfacher unterschiedlicher Mutationsversuche ließ sich keine vergleichbar breite Akzeptanz analoger Substrate erzielen. So ist zwar eine Umsetzung von 1-Hydroxy-2-butanon **3** und 1-Hydroxy-2-pentanon **9** mit TalB<sup>F178Y</sup>-Varianten (z.B. YEA\*) zum entsprechenden Desoxyzucker noch möglich, bei den Ether-analogen Derivaten konnte dagegen zuverlässig nur das 1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on **8** umgesetzt werden. In der TalB sind offenbar strukturelle Grenzen enger gesteckt und erfordern daher vermutlich andere Konzepte zur Erweiterung des enzymverträglichen Substratspektrums.

---

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Geräte und Reagenzien

#### NMR-Spektroskopie

$^1\text{H}$  NMR: 300 MHz Bruker DRX 300

500 MHz Bruker DRX 500

$^{13}\text{C}$  NMR: 75.4 MHz Bruker DRX 300

125.8 MHz Bruker DRX 500

Chemische Verschiebungen sind relativ zum internen Standard Tetramethylsilan ( $\delta = 0$  ppm) in ppm, Kopplungskonstanten in Hertz angegeben. Bei der Zuordnung stehen s für Singulett, d für Dublett, t für Triplett, q für Quartett und m für Multiplett.

#### Massenspektren

Elektronensprayionisation (ESI): Bruker-Franzen Esquire LC Massenspektrometer

Elektronenionisation (EI): Varian MAT 212, Standardbed.: 70 eV, 1mA

Standardmatrix: DTE/DTT (Dithioerythriol/Dithiothreiol)

Die Messungen erfolgten mit positiver Ionendetektion.

#### Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgelfolien auf Aluminium 60 F<sub>254</sub>, *Merck*

Detektierung der Substanz-Spots via:

- ❖ UV-Absorption bei 254 nm
- ❖ Färbereagentien: Anisaldehyd-Reagenz (200 mL EtOH, 5.5 mL Anisaldehyd, 7.5 mL konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2.2 mL AcOH), Ninhydrin-Reagenz (0.2 g Ninhydrin, 20 mL EtOH, 180 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\text{KMnO}_4$ -Reagenz (1.5 g  $\text{KMnO}_4$ , 2.5 mL MeOH, 10.0 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 150 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ), 2,4-DNP-Reagenz (1.5 g 2,4-Dinitrophenol, 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 7.5 mL konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 35 mL EtOH)

---

Säulenchromatographie:

- ❖ Kieselgel 40, Korngröße 40-63 µm, *Fa. Merck*
- ❖ Kieselgel 60, Korngröße 63-200 µm, *Fa. Merck*
- ❖ Kieselgur Celite 533, *Fa. Fluka*

HPLC: Shimdazu LC-20

### **Gefriertrocknung**

- ❖ Lyovac GT 2, *Steris*

### **Lagerung**

- ❖ Synthetisierte Substanzen bzw. einige Edukte wurden gemäß ihrer Stabilität / Empfindlichkeit im Kühlschrank bei 4°C oder im Tiefkühlschrank bei –25°C aufbewahrt.

### **Zentrifugen**

- ❖ Biofuge 28 RS, Heraeus Sepatech
- ❖ Centrifuge 5415 R, *Eppendorf*

### **pH-Meter**

- ❖ pH-Elektrode, *VWR*

### **Ultraschallbad**

- ❖ Bandelin Sonorex TK 52

### **Schmelzpunkt**

- ❖ SMP-20; *Fa. Büchi* (nicht korrigierte Werte)



## Verwendete Enzymvarianten

FSA wt	TaIB F178Y (Y)
FSA A129G	TaIB F178Y R181E (YE)
FSA A129S	TaIB F178Y S176A (YA)
FSA L107A	TaIB F178Y R181E S176A (YEA)
FSA L163A	TaIB F178Y R181E N154A (YEA*)
FSA L107A/A129G	TaIB F178Y R181E N154L (YEL)
FSA L107A/L163A	TaIB F178Y R181E N154Q (YEQ)
FSA A129G/L163A	TaIB F178Y R181E M223K (M223K)
FSA A129S/L163A	TaIB F178Y R181E T243A (T243A)
FSA L107A/A129G/L163A	TaIB F178Y R181E M223A (M223A)
FSA L107A/A129S/L163A	TaIB F178Y R181E S176A N154L (YEAL)
	TaIB F178Y R181E S176A N154A (YEA*)
	TaIB F178Y R181E S176A T243A (T243A*)
	TaIB F178Y R181E S176A M223A (M223A*)

## 5.2. Allgemein Arbeitsvorschriften (AAV)

### AAV 1: Synthese terminale Olefine aus Aldehyden

Eine Suspension aus KO<sup>t</sup>Bu (31.2 mmol, 2.0 Äq.) und Wittigsalz (31.2 mmol, 2.0 Äq.) in THF wird 20 min. bei RT gerührt. Der Aldehyd (16 mmol, 1.0 Äq.) wird bei RT zugegeben (niedrigsiedenden Aldehyde bei 0°C) und die Mischung 2 – 3 h bei RT gerührt, bis die DC-Kontrolle keinen weiteren Umsatz zeigt. Die Suspension wird in dasselbe Volumen NH<sub>4</sub>Cl wie THF gegeben, mehrfach mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und mit NaCl-Lösung<sub>ges.</sub> dreimal gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel *i. Vak.* entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie oder Destillation aufgereinigt.

### AVV2: Oxidation von $\alpha$ -Alkenen mit KMnO<sub>4</sub>

Zu einer Lösung des  $\alpha$ -Alkens (50 mmol, 1 Äq.) in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (300/70/7 mL) wird bei RT eine Lösung aus KMnO<sub>4</sub> (70 mmol, 1.4 Äq.) in Ac/H<sub>2</sub>O (135/42.5 mL) getropft. Die Reaktion wird für 1 – 4 h bei RT gerührt, bis kein Umsatz mehr bei der DC-Kontrolle zu beobachten ist. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch oder destillativ aufgereinigt.

### AVV3: Oxidation von $\alpha$ -Alkenen mit $\text{RuCl}_3$

Es wird  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 mmol, 2.5 Äq.) vorgelegt und eine wässrige  $\text{RuCl}_3$ -Lösung (0.02 mmol) zugesetzt. Die Suspension wird durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  und EA (v/v 6:6:1) verdünnt und im Anschluss Oxon<sup>®</sup> zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt und nach vollständiger Umsetzung auf ein  $\text{NaHCO}_3$  /  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Gemisch gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit EA extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

### AVV4: Selektive Oxidation von Diolen

#### a) Mittels Zinn / $\text{Br}_2$

Zu einer Lösung des Diols (110 mmol, 1 Äq.) und HBD in  $\text{DCM}^*$  (143 mmol, 1.3 Äq.) wird eine  $\text{Br}_2$ -Lösung in  $\text{DCM}^*$  (143 mmol, 1.3 Äq.) langsam bei RT unter Schutzgasatmosphäre getropft. Die Reaktionsmischung wird bei RT 1-3 h gerührt, bis kein weiterer Umsatz mehr zu beobachten ist. Das Reinprodukt wird durch direkte Destillation aus dem Reaktionsgemisch erhalten.

#### b) Mittels $\text{NaOCl}$

Zu einer Lösung des Diols (50 mmol, 1 Äq.) in Eisessig werden bei RT innerhalb von 15 min eine wässrige Lösung von  $\text{NaOCl}$  (52.5 mmol, 1.05 Äq.) getropft. Die Reaktion wird bei RT so lange gerührt, bis eine vollständige Umsetzung per DC-Kontrolle zu beobachten ist. Anschließend wird der Reaktionsmischung Wasser zugeführt und dreimal mit  $\text{DCM}$  extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{NaHCO}_{3\text{ges.}}$  neutral gewaschen, im Anschluss mit  $\text{H}_2\text{O}$  und einer  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>ges.</sub> gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Produkt in reiner Form.

### AVV5: Synthese verschiedener Ether

#### a) Williamson-Ethersynthese

Eine Mischung aus (40%, w/w) wässriger  $\text{NaOH}$ -Lösung, Epichlorhydrin und einem quartären Ammoniumsalz wird bei RT gerührt. Der entsprechende Alkohol wird unter Eiskühlung innerhalb 30 min zugetropft, sodass die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC-Kontrolle verfolgt. Nach Reaktionsende wird die  $\text{NaOH}$ -Lösung mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und die wässrige Phase mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und *i. Vak.* eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

#### *b) Epoxidöffnung*

Eine Suspension des entsprechenden Epoxids (70.0 mmol, 1 Äq.) in 250 mL H<sub>2</sub>O wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit. Die Reaktion verläuft quantitativ und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

#### *c) Tritylierung*

Unter Ar-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 1,2-Diol (67.0 mmol, 1 Äq.) in DCM\*, 75.0 mmol (1.1 Äq.) Tritylchlorid und 75.0 mmol (1.1 Äq.) NEt<sub>3</sub> gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch.

#### *d) Oxidation*

##### *i) Mittels PCC / PDC*

12.0 mmol (1 Äq.) des geschützte Alkohol wird in DCM\* vorgelegt und der Lösung unter Ar-Schutzgasatmosphäre 12.0 mmol (1 Äq.) 3-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren wird bei RT 24.0 mmol (2 Äq.) PDC oder PCC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

##### *ii) KMnO<sub>4</sub> / MnO<sub>2</sub>*

Eine Suspension aus geschütztem Alkohol, KMnO<sub>4</sub> und MnO<sub>2</sub> in DCM werden über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit DCM nachgespült und mehrmals mit H<sub>2</sub>O / brine gewaschen. Nach trocknen über MgSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösemittels erhält man das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch aufgereinigt werden kann.

##### *iii) Entschützung*

Das geschützte Keton wird in TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur (< 30°C) eingengt, in MeOH\* aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch.

## AVV6: Enzymreaktionen

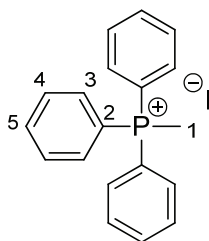
Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird die entsprechende lyophilisierte Fructose-6-Phosphat-Aldolase (20 mg) gegeben und für 24h (48h bei sterisch gehinderten Donorsubstraten) bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

## AVV7: Kondensation von Aldehyden

Eine Suspension aus PFA, EBTBr, Aldehyd und  $\text{NEt}_3$  in EtOH\* wird für 72 h bei 60 °C gerührt und im Anschluss vom Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird in EA aufgenommen, filtriert und mehrmals mit EA gewaschen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und im Anschluss destillativ im HV aufgearbeitet.

## 5.3 Präparative Synthesen

### Synthese von Triphenylphosphonium-iodid (62)



$M = 404.22 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{IP}$ )

Eine Mischung aus 52.2 g (199.0 mmol) Triphenylphosphin und 39.55 g (279.0 mmol) Methyljodid werden über Nacht bei RT in 500 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  gerührt. Der ausgefallene, farblose Feststoff wird abfiltriert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und im HV getrocknet.

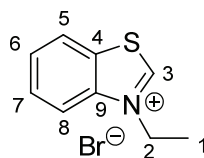
**Ausbeute:** 66.4 g (83 %), als farbloser Feststoff.

**Smp.:** > 300°C

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.95 – 7.72 (m, 15H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.20 (d,  $J = 14.5$  Hz, 3H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  134.7 (C-5), 133.1 (C-4), 130.0 (C-4), 119.8 (C-2), 7.5 (C-1) ppm.

### Synthese von 3-Ethyl-benzothiazoliumbromid (91)



M = 244.15 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNS)

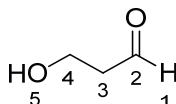
Unter Argonatmosphäre werden 24.9 g (184.0 mmol) Benzothiazol und 21.8 g (200.0 mmol) Bromethan vorgelegt und 48 h bei 70 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und im HV getrocknet. Das Rohprodukt wird aus EtOH / Et<sub>2</sub>O umkristallisiert.

**Ausbeute:** 20.4 g (45 %), als farblose Nadeln nach Umkristallisation.

**Smp.:** 211 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10.05 – 9.90 (m, 2H, H-), 9.50 (dddd, *J* = 28.8, 8.3, 7.3, 1.1 Hz, 2H), 6.49 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.87 (dt, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H, H-), 3.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-) ppm.

### Synthese von 3-Hydroxypropanal (234)

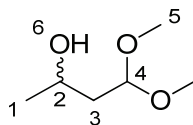


M = 74.08 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>)

Zu einer Lösung aus 440 mL H<sub>2</sub>O und 1.2 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> werden 25.2 g (449.0 mmol) frisch destilliertes Acrolein gegeben, das Gefäß verschlossen und in der Dunkelheit für 3 d bei RT stehen gelassen. Die Konzentration der 3-Hydroxypropanal-Lösung ist 1.0 M. Diese wird bei 4°C aufbewahrt und ist vor Gebrauch mit CHCl<sub>3</sub> (nicht stabilisiert) zu waschen ist.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 9.74 (s, 1H, H-1), 5.19 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-2, Hydrat), 3.96 (dd, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 2H, H-4, Aldehyd), 3.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-4, Hydrat), 2.78 (td, *J* = 5.9, 1.7 Hz, 2H, H-2, Aldehyd), 2.02 – 1.82 (m, 2H, H-2, Hydrat) ppm.

### Synthese von 4,4-Dimethoxybutan-2-ol (244)



$M = 134.17 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3$ )

3.3 g (25.0 mmol) 4,4-Dimethoxybutan-2-on werden in 200 mL EtOH bei RT gelöst. Anschließend tropft man 0.6 g (15.0 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  gelöstes  $\text{NaBH}_4$  zur ethanolischen Lösung. Die Reaktionsmischung wird 2h bei RT gerührt, anschließend auf 1/3 des ursprünglichen Volumens eingeeengt und mehrmals mit EA extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

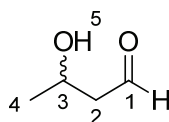
**Ausbeute:** 2.8 g (82%), als farblose Flüssigkeit.

**$R_f$**  = 0.38 (Cy/EA, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, H-1), 1.75 (m, 2H, H-3), 3.08 (s, 1H, H-6), 3.35 (s, 6H, H-5), 3.98 (m, 1H, H-2), 4.58 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.4 (C-1), 40.98 (C-3), 52.8 (C-5), 64.5 (C-2), 103.7 (C-4) ppm.

### Synthese von 3-Hydroxybutanal (240)

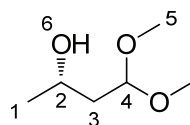


$M = 88.11 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ )

0.5 g (3.8 mmol) 4,4-Dimethoxybutan-2-ol werden in 1 mL 0.5 M HCl vorgelegt, mit 9 mL  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und für 3h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird der pH neutral eingestellt und eine 0.1 M wässrige Lösung hergestellt.

**$R_f$**  = 0.25 ( $\text{Et}_2\text{O}$ )

### Synthese von (S)-4,4-Dimethoxy-butan-2-ol (245)

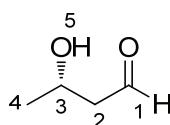


$$M = 134.17 \text{ g mol}^{-1} (\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3)$$

Eine Suspension von 1.0 g (7.6 mmol) 4,4-Dimethoxy-butan-2-on, 40.0 g Bäckerhefe in 500 mL H<sub>2</sub>O wird für 3 d bei 30°C geschüttelt. Nach Reaktionsende werden die restliche Hefezellen abzentrifugiert, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und mit EA extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 3H, H-1), 1.73 (m, 2H, H-3), 3.00 (s, 1H, H-6) 3.33, 3.38 (s, 6H, H-5), 3.95 (m, 1H, H-2), 4.55 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, H-4) ppm.

### Synthese von (S)-3-Hydroxybutanal (246)

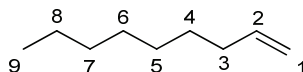


$$M = 88.11 \text{ g mol}^{-1} (\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2)$$

0.51 g (3.8 mmol) (S)-4,4-Dimethoxybutan-2-ol werden in 1 mL 0.5 M HCl vorgelegt, mit 9 mL H<sub>2</sub>O verdünnt und für 3 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird mittels NaOH<sub>konz.</sub> der pH neutral eingestellt und eine 0.1 M wässrige Lösung hergestellt.

$$R_f = 0.25 (\text{Et}_2\text{O})$$

### Synthese von 1-Nonen (69)



$$M = 126.24 \text{ g mol}^{-1} (\text{C}_9\text{H}_{18})$$

Nach AAV1

Eine Suspension aus 3.6 g KO<sup>t</sup>Bu (31.2 mmol) und 12.6 g Triphenylphosphonium-iodid (31.2 mmol) in 40 mL THF werden 20 min. bei RT gerührt. 2.0 g *n*-Octanal (16 mmol) werden bei RT zugegeben

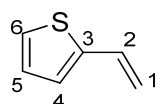
und die Mischung 3h bei RT gerührt. Die Suspension wird in 40 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , mehrfach mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert und mit  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>ges.</sub> dreimal gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel *i. Vak.* entfernt.

**Ausbeute:** 0.2 g (9 %), nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.68 (PE)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.82 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H-2), 4.92 (m, 2H, H-1), 2.07 (dt,  $J$  = 21.0, 7.0 Hz, 2H, H-3), 1.28 (m, 10H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 0.89 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H-9) ppm.

### Synthese von 2-Vinylthiophen (65)



$M = 110.18 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{S}$ )

Nach AAV1

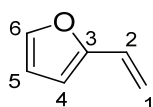
Eine Suspension aus 4.0 g  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (35.7 mmol) und 14.4 g Triphenylphosphonium-iodid (35.7 mmol) in 50 mL THF werden 20 min. bei RT gerührt. 2.0 g 2-Thiophencarboxaldehyd (17.8 mmol) werden bei RT zugegeben und die Mischung 3h bei RT gerührt. Die Suspension wird in 50 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , mehrfach mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert und mit  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>ges.</sub> dreimal gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel *i. Vak.* entfernt.

**Ausbeute:** 1.7 g (84 %), als farblose Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung im HV.

**R<sub>f</sub>** = 0.66 (PE)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 6.78 (m, 1H, H-2), 5.53 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 5.10 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H, H-2<sub>b</sub>) ppm.

### Synthese von 2-Vinylfuran (72)



$M = 94.11 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$ )



#### Nach AAV1

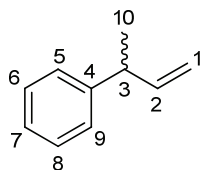
Eine Suspension aus 8.8 g KO<sup>t</sup>Bu (78.1 mmol) und 31.6 g Triphenylphosphonium-iodid (78.1 mmol) in 75 mL THF werden 20 min. bei RT gerührt. 5.0 g Furfural (52.0 mmol) werden bei RT zugegeben und die Mischung 3h bei RT gerührt. Die Suspension wird in 75 mL NH<sub>4</sub>Cl, mehrfach mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und mit NaCl-Lösung<sub>ges.</sub> dreimal gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel *i. Vak.* entfernt.

**Ausbeute:** 4.1 g (83 %), als farblose Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung im HV.

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (m, 1H, H-6), 6.48 (m, 1H, H-4), 6.35 (m, 1H, H-5), 6.23 (m, 1H, H-2), 5.68 – 5.58 (m, 1H, H-1<sub>a</sub>), 5.13 (dd, *J* = 11.3, 1.4 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>) ppm.

#### Synthese von But-3-en-2-yl-benzol (53)



M = 132.20 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>)

#### Nach AAV1

Eine Suspension aus 12.6 g KO<sup>t</sup>Bu (112.0 mmol) und 45.3 g Triphenylphosphonium-iodid (112.0 mmol) in 150 mL THF werden 20 min. bei RT gerührt. 10.0 g Hydratropaldehyd (75.0 mmol) werden bei RT zugegeben und die Mischung 3h bei RT gerührt. Die Suspension wird in 150 mL NH<sub>4</sub>Cl, mehrfach mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und mit NaCl-Lösung<sub>ges.</sub> dreimal gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel *i. Vak.* entfernt.

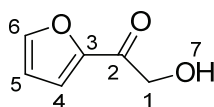
**Ausbeute:** 5.78 g (58 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (PE)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (m, 5H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 6.11 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 6.5 Hz, 1H, H-2), 5.14 (ddt, *J* = 10.2, 6.8, 1.6 Hz, 2H, H-1), 3.56 (s, 1H, H-3), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-10) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.7 (C-4), 143.4 (C-2), 128.5 (C-9), 127.4 (C-8), 126.3 (C-7), 113.2 (C-1), 43.3 (C-3), 20.9 (C-10) ppm.

## Synthese von 1-(2-Furanyl)-2-hydroxy-ethanon (82)



$M = 126.11 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$ )

*Nach AAV7*

Eine Suspension aus 1.5 g (50.0 mmol) Paraformaldehyd, 1.2 g (5.0 mmol) 3-Ethylbenzothiazoliumbromid, 4.8 g (50.0 mmol) Furfural und 0.5 g (5.0 mmol)  $\text{NEt}_3$  in 50 mL  $\text{MeOH}^*$  werden für 72 h bei 60 °C gerührt und im Anschluss vom Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird in EA aufgenommen, filtriert und mehrmals mit EA gewaschen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und im Anschluss destillativ im HV aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 2.2 g (35 %), als hellgelbe Kristalle nach destillativer Aufreinigung in der Kugelrohrdestille im HV.

**$R_f$  =** 0.55 (Cy/EA, 2:1)

*Nach AAV2*

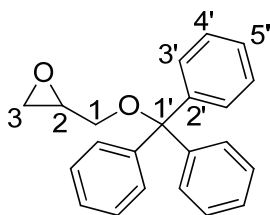
Zu einer Lösung von 3.3 g 2-Vinylfuran (35.5 mmol) in  $\text{Ac}/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$  (100/40/10 mL) wird bei RT eine Lösung aus 9.5 g  $\text{KMnO}_4$  (60.3 mmol) in  $\text{Ac}/\text{H}_2\text{O}$  (90/30 mL) getropft. Die Mischung wird für 3 h bei RT gerührt, danach über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt und mit  $\text{NaHCO}_{3\text{ges}}$  neutral gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingengt.

**Ausbeute:** 0.45 g (10 %), als hellgelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (dd,  $J = 1.7, 0.7$  Hz, 1H, H-6), 7.29 (m, 1H, H-4), 6.57 (dd,  $J = 3.6, 1.7$  Hz, 1H, H-5), 4.71 (s, 2H, H-2), 3.35 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.7 (C-2), 150.1 (C-3), 147.1 (C-6), 118.0 (C-4), 112.6 (C-5), 65.1 (C-1) ppm.

### Synthese von 2-((Trityloxy)methyl)oxiran (137)



M = 316.15 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>)

Nach AAV5, c)

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 5.0 g Glycidol (67.5 mmol) in 50 mL DCM\*, 20.0 g (71.7 mmol) Tritylchlorid und 7.3 g (71.7 mmol) NEt<sub>3</sub> gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**Ausbeute:** 17.7 g (83 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

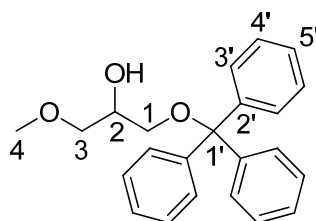
**Schmp.:** 98 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.76 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (m, 5H, H-4'), 7.26 (m, 6H, H-3'), 7.19 (m, 3H, H-5'), 3.29 (m, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.10 (m, 2H, H-1<sub>b</sub>, H-2), 2.72 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.57 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.0 (C-2'), 128.8 (C-4'), 128.0 (C-3'), 127.2 (C-5'), 86.9 (C-1'), 64.9 (C-1), 51.2 (C-2), 44.8 (C-3) ppm.

### Synthese von 1-Methoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol (152)



M = 348.43 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 5.0 g (15.80 mmol) 2-((Trityloxy)methyl)oxiran und 2.8 g (51.8 mmol) Natriummethanolat in 50 mL MeOH\* wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit.

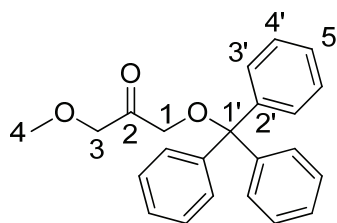
**Ausbeute:** 5.0 g (90 %), als hellgelbe Kristalle nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (Cy/EA, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (m, 6H, H-4'), 7.29 (m, 9H, H-3', H-5'), 3.98(m, 1H, H-2), 3.48(m, 2H, H-1ab), 3.37 (s, 3H, H-4), 3.22 (m, 2H, H-3<sub>ab</sub>), 2,42 (br s, 1H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.0 (C-2'), 128.8 (C-4'), 128.0 (C-3'), 127.3 (C-5'), 86.8 (C-1'), 74.2 (C-3), 69.9 (C-2), 64.8 (C-1), 59.2 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-Methoxy-3-(trityloxy)propan-2-on (159)



M = 346.42 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, d)

13.7 g (39.4 mmol) 1-Methoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 120 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 30.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 26.7 g (71.0 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

**Ausbeute:** 8.2 g (60 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

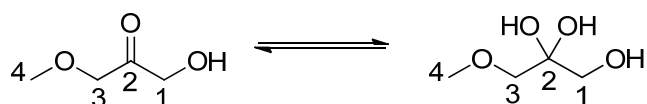
**Schmp.:** 109 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (Cy/EA, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (m, 6H, H-4'), 7.25 (m, 9H, H-3', H-5'), 4.27 (s, 2H, H-3), 3.87 (s, 3H, H-4), 3.35 (s, 2H, H-1) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205.5 (C-2), 143.1 (C-2'), 128.7 (C-3'), 128.0 (C-4'), 127.4 (C-5'), 87.8 (C-1'), 76.3 (C-3), 68.9 (C-1), 59.5 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on (8)



M = 104.10 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, e)

3.7 g (12.0 mmol) 1-Methoxy-3-(trityloxy)propan-2-on werden in 15 mL TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur (< 30°C) eingengt, in MeOH\* aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert.

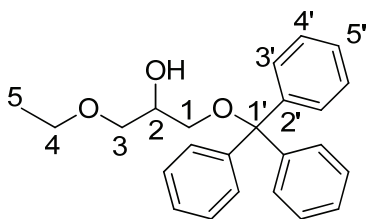
**Ausbeute:** 1.2 g (96 %), als farbloses Öl nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (C/M, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.52 (s, 2H, H-3, Keton), 4.46 (s, 2H, H-1, Keton), 3.68 (s, 2H, H-3, Hydrat), 3.61 (s, 2H, H-1, Hydrat), 3.55 (s, 3H, H-4, Keton), 3.48 (s, 3H, H-4, Hydrat) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 210.4 (C-2), 74.4 (C-3), 65.2 (C-1), 59.0 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-Ethoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol (153)



M = 362.46 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 5.0 g (15.8 mmol) 2-((Trityloxy)methyl)oxiran und 5.4 g (78.9 mmol) Natriumethanolat in 150 mL EtOH\* wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit.

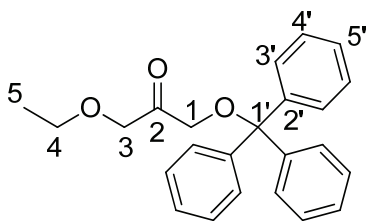
**Ausbeute:** 5.5 g (96 %), als farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (m, 6H, H-4'), 7.31 (m, 6H, H-3'), 7.25 (m, 3H, H-5'), 3.98 (br s, 1H, H-2), 3.53 (m, 4H, H-3<sub>ab</sub>, H-4), 3.24 (m, 2H, H-1<sub>ab</sub>), 2.57 (br s, 1H, OH), 1.20 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.0 (C-2'), 128.8 (C-4'), 127.9 (C-3'), 127.1 (C-5'), 86.7 (C-1'), 72.0 (C-3), 70.0 (C-2), 66.8 (C-1), 64.8 (C-4), 15.2 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-Ethoxy-3-(trityloxy)propan-2-on (160)



$M = 360.45 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, d)

4.3 g (11.8 mmol) 1-Ethoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 70 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 15.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 8.0 g (21.2 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen.

**Ausbeute:** 3.21 g (76 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

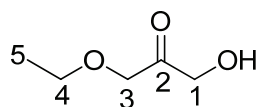
**Schmp.:** 135 °C

**$R_f$  =** 0.55 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (m, 6H, H-4'), 7.45 (m, 9H, H-3', H-5'), 4.45 (s, 2H, H-3), 4.13 (s, 2H, H-1), 3.65 (s, 2H, H-4), 1.36 (s, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.3 (C-2), 143.0 (C-2'), 128.4 (C-4'), 127.9 (C-3'), 127.2 (C-5'), 87.4 (C-1'), 74.1 (C-3), 68.6 (C-1), 67.0 (C-4), 14.9 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-Ethoxy-3-hydroxypropan-2-on (95)



$M = 118.13 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, e)

3.2 g (8.9 mmol) 1-Ethoxy-3-(trityloxy)propan-2-on werden in 15 mL TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur ( $< 30^\circ\text{C}$ ) eingengt, in  $\text{MeOH}^*$  aufgenommen und mit festem  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert.

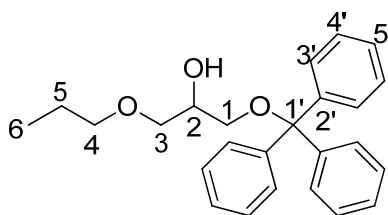
**Ausbeute:** 0.6 g (79 %), als farbloses Öl.

**$R_f$**  = 0.34 (C/M, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.47 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H, H-1), 4.46 (s, 2H, H-3), 3.70 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-4), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  210.5 (C-2), 72.5 (C-3), 67.7 (C-1), 65.3 (C-4), 14.2 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-Propoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol (154)



$M = 376.49 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 10.5 g (33.2 mmol) 2-((Trityloxy)methyl)oxiran und 2.3 g (99.6 mmol) Natrium in 60 mL 1-Propanol\* wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit.

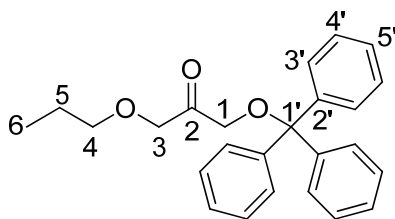
**Ausbeute:** 12.1 g (97 %), als hellgelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.64 (Cy/EA, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (m, 6H, H-4'), 7.24 (m, 9H, H-3', H-5'), 3.94 (m, 1H, H-2), 3.54 (m, 3H, H-1a, H-3<sub>ab</sub>), , 3.47 (m, 1H, H-1<sub>b</sub>), 3.39 (m, 2H, H-4), 1.83 (br s, 1H, OH), 1.55 (m, 2H, H-5), 0.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.9 (C-2'), 128.8 (C-4'), 127.9 (C-3'), 127.1 (C-5'), 86.7 (C-1'), 73.2 (C-3), 72.2 (C-2), 69.9 (C-1), 64.8 (C-4), 22.9 (C-5), 10.6 (C-6) ppm.

### Synthese von 1-Propoxy-3-(trityloxy)propan-2-on (161)



$M = 374.47 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, d)

12.1 g (32.3 mmol) 1-Propoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 100 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 20.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 19.5 g (90.2 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen.

**Ausbeute:** 8.3 g (68 %), als hellgelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**Schmp.:** 141 °C

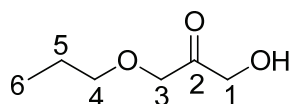
**$R_f$  =** 0.54 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (m, 6H, H-4'), 7.23 (m, 9H, H-3', H-5'), 4.24 (s, 2H, H-3), 3.90 (s, 2H, H-1), 3.35 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-4), 1.55 (m, 2H, H-5), 0.86 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.6 (C-2), 143.2 (C-2'), 128.6 (C-4'), 128.3 (C-3'), 127.4 (C-5'), 87.6 (C-1'), 74.6 (C-3), 73.6 (C-1), 68.8 (C-4), 22.8 (C-5), 10.4 (C-6) ppm.



### Synthese von 1-Hydroxy-3-propoxypropan-2-on (96)



$M = 132.16 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, e)

3.7 g (9.9 mmol) 1-Propoxy-3-(triisopropoxy)propan-2-on werden in 15 mL TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur ( $< 30^\circ\text{C}$ ) eingeeengt, in  $\text{MeOH}^*$  aufgenommen und mit festem  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert.

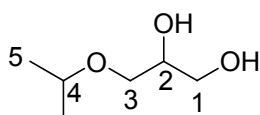
**Ausbeute:** 1.1 g (89 %), als farbloses Öl.

**$R_f$**  = 0.31 (C/M, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.42 (s, 2H, H-3), 4.11 (s, 2H, H-1), 3.41 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H-4), 1.57 (m, 2H, H-5), 0.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.2 (C-2), 74.3 (C-3), 73.0 (C-1), 66.6 (C-4), 22.7 (C-5), 10.4 (C-6) ppm.

### Synthese von 3-Isopropoxypropan-1,2-diol (145)



$M = 134.17 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 10.0 g (86.1 mmol) 2-(Isopropoxymethyl)oxiran in 250 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit. Die Reaktion verläuft quantitativ und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

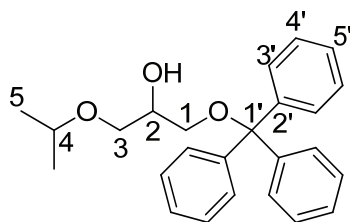
**Ausbeute:** 10.8 g (94 %), als farbloses Öl.

**$R_f$**  = 0.18 (Cy/EA, 1:2)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75 (m, 1H, H-2), 3.60 (m, 2H, H-3), 3.51 (m, 1H, H-4), 3.38 (m, 2H, H-1), 1.08 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  72.3 (C-2), 71.0 (C-4), 69.6 (C-3), 64.1 (C-1), 21.9 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-Isopropoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol (155)



$M = 376.49 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, c)

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 11.2 g (83.55 mmol) 3-Isopropoxypropan-1,2-diol in 150 mL DCM\*, 25.6 g (91.9 mmol) Tritylchlorid, 9.3 g (91.9 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0.4 g (3.3 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine  $\text{Na}_2\text{CO}_{3\text{ges.}}$ -Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

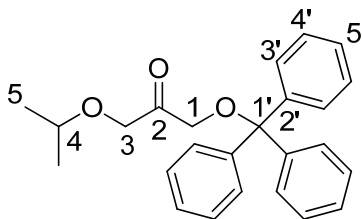
**Ausbeute:** 28.5 g (91 %), als hellgelbe Kristalle nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.56 (Cy/EA, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (m, 6H, H-4'), 7.29 (m, 9H, H-3', H-5'), 3.94 (m, 1H, H-2), 3.56 (m, 3H, H-3<sub>ab</sub>, H-4), 3.22 (m, 2H, H-1<sub>ab</sub>), 1.16 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.2 (C-2'), 128.9 (C-4'), 128.1 (C-3'), 127.4 (C-5'), 86.8 (C-1'), 72.3 (C-2), 70.2 (C-4), 69.6 (C-3), 64.8 (C-1), 22.3 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-Isopropoxy-3-(trityloxy)propan-2-on (161)



$M = 374.47 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, d)

10.0 g (26.6 mmol) 1-Isopropoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 200 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 10.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 20.0 g (53.1 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen.

**Ausbeute:** 8.0 g (81 %), als hellgelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

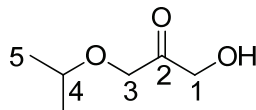
**Schmp.:** 138 °C

**$R_f$  =** 0.34 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (m, 6H, H-4'), 7.30 (m, 9H, H-3', H-5'), 4.30 (s, 2H, H-3), 3.92 (s, 2H, H-1), 3.56 (m, 1H, H-4), 1.14 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.9 (C-2), 143.2 (C-2'), 128.7 (C-4'), 128.0 (C-3'), 127.2 (C-5'), 87.6 (C-1'), 72.7 (C-4), 72.2 (C-3), 68.8 (C-1), 21.8 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-3-isopropoxypropan-2-on (97)



$M = 132.16 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, e)

6.7 g (17.9 mmol) 1-Isopropoxy-3-(trityloxy)propan-2-on werden in 15 mL TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  zugegeben und extraktiv

aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur (< 30°C) eingengt, in MeOH\* aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert.

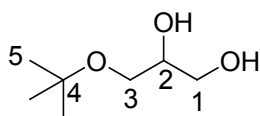
**Ausbeute:** 1.4 g (59 %), als farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.82 (C/M, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.48 (s, 2H, H-3), 4.46 (s, 2H, H-1), 3.82 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-4), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 210.8 (C-2), 74.0 (C-4), 70.44 (C-3), 65.4 (C-1), 21.1 (C-5) ppm.

### Synthese von 3-(*tert*-Butoxy)propan-1,2-diol (146)



M = 148.20 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 10.0 g (76.8 mmol) 2-(*tert*-Butoxymethyl)oxiran in 250 mL H<sub>2</sub>O wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit. Die Reaktion verläuft quantitativ und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

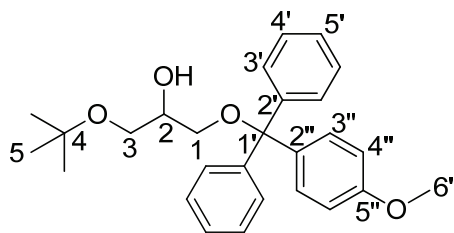
**Ausbeute:** 10.2 g (90 %), als farblose Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (Cy/EA, 1:4)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.84 (m, 1H, H-2), 3.71 (dd, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1H, H-3), 3.59 (m, 2H, H-1), 3.49 (dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz, 1H, H-3), 1.30 (s, 9H, H-5).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 74.7 (C-2), 71.1 (C-4), 63.0 (C-3), 63.0 (C-1), 26.7 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-(*tert*-Butoxy)-3-(4-methoxyphenyl)diphenylmethoxypropan-2-ol (156)



M = 420.54 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>)

Nach AAV5, c)

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 5.0 g (33.7 mmol) 3-(*tert*-Butoxy)propan-1,2-diol in 50 mL DCM\*, 11.5 g (37.1 mmol) MMTCl, 3.8 g (37.1 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.2 g (1.4 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

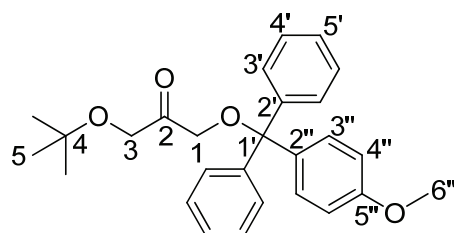
**Ausbeute:** 9.6 g (68 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (m, 4H, H-4'), 7.29 (m, 6H, H-3', H-5'), 7.18 (m, 2H, H-3''), 6.83 (m, 2H, H-4''), 3.88 (m, 1H, H-2), 3.78 (s, 3H, H-6''), 3.46 (m, 2H, H-1<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 3.20 (m, 2H, H-1<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>), 2.60 (br s, 1H, OH), 1.18 (s, 9H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.7 (C-5''), 147.3 (C-2'), 139.4 (C-2''), 130.4 (C-3''), 129.3 (C-4'), 128.5 (C-3'), 127.2 (C-5'), 113.3 (C-4''), 86.4 (C-1'), 73.1 (C-4), 70.3 (C-2), 64.6 (C-1), 63.0 (C-3), 55.3 (C-6''), 27.6 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-(*tert*-Butoxy)-3-((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)propan-2-on (163)



M = 418.52 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>)

Nach AAV5, d)

3.5 g (8.3 mmol) 1-(tert-Butoxy)-3-(4-methoxyphenyl)diphenylmethoxypropan-2-ol werden in 50 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 8.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 16.6 g (44.1 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

**Ausbeute:** 3.1 g (88 %), als hellgelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

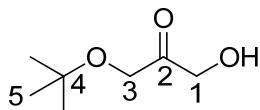
**Schmp.:** 142 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cy/EA, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (m, 4H, H-4'), 7.33 (m, 6H, H-3', H-5'), 7.24 (m, 2H, H-3''), 6.89 (m, 2H, H-4''), 4.22 (s, 2H, H-3), 4.02 (s, 2H, H-1), 3.83 (s, 3H, H-6''), 1.21 (s, 9H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.2 (C-2), 158.8 (C-5''), 143.9 (C-2'), 139.4 (C-2''), 130.4 (C-3''), 129.3 (C-4'), 128.4 (C-3'), (C-3'), 127.8 (C-5'), 113.3 (C-4''), 87.3 (C-1'), 74.2 (C-4), 68.7 (C-1), 67.1 (C-3), 55.3 (C-6''), 27.3 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-(tert-Butoxy)-3-hydroxypropan-2-on (105)



M = 146.18 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)

0.5 g (1.2 mmol) 1-(tert-Butoxy)-3-((4-methoxyphenyl)diphenylmethoxy)propan-2-on werden in 5 mL 80% Essigsäure gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird mit wenig H<sub>2</sub>O verdünnt und mit MTBE extraktiv aufgearbeitet.

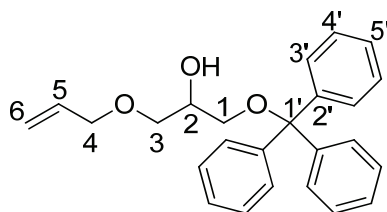
**Ausbeute:** 0.09 g (49 %), als hellgelber Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (C/M, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.46 (s, 2H, H-1), 4.08 (s, 2H, H-3), 1.21 (s, 9H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 210.9 (C-2), 74.3 (C-4), 64.8 (C-3), 64.4 (C-1), 27.8 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-(Allyloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol (157)



M = 374.47 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, c)

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 10.0 g (75.7 mmol) 3-Allyloxy-1,2-diol in 100 mL DCM\*, 23.4 g (84.0 mmol) Tritylchlorid, 8.4 g (83.2 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.3 g (2.1 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

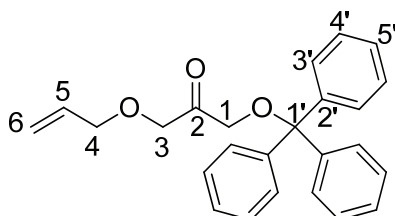
**Ausbeute:** 18.1 g (64 %), als gelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (Cy/EA, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (m, 6H, H-4'), 7.25 (m, 9H, H-3', H-5'), 5.87 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H-5), 5.19 (m, 2H, H-6), 3.98 (dt, J = 5.6, 1.4 Hz, 2H, H-4), 3.93 (m, 1H, H-2), 3.52 (m, 2H, H-1<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 3.21 (m, 2H, H-1<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.0 (C-2'), 134.7 (C-5), 128.8 (C-4'), 127.9 (C-3'), 127.2 (C-5'), 117.2 (C-6), 86.8 (C-1'), 72.4 (C-2), 71.7 (C-4), 70.0 (C-3), 64.7 (C-1) ppm.

### Synthese von 1-(Allyloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on (164)



M = 372.46 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, d)

7.0 g (18.7 mmol) 1-(Allyloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 60 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 20.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 12.7 g (33.7 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

**Ausbeute:** 5.9 g (86 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

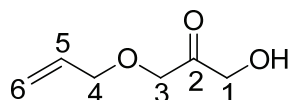
**Schmp.:** 141 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (Cy/EA, 8:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (m, 6H, H-4'), 7.25 (m, 9H, H-3', H-5'), 5.86 (ddt, *J* = 21.9, 10.4, 5.7 Hz, 1H, H-5), 5.23 (m, 2H, H-6), 4.32 (s, 2H, H-3), 4.00 (m, 2H, H-4), 3.91 (s, 2H, H-1) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205.4 (C-2), 143.1 (C-2'), 133.9 (C-5), 128.6 (C-4'), 128.1 (C-3'), 128.0 (C-5'), 118.0 (C-6), 87.7 (C-1'), 73.6 (C-3), 72.5 (C-1), 68.9 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-(Allyloxy)-3-hydroxypropan-2-on (106)



M = 130.14 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, e)

6.0 g (16.0 mmol) 1-(Allyloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on werden in 22 mL TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur (< 30°C) eingeeengt, in MeOH\* aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert.

**Ausbeute:** 1.6 g (75 %), als hellgelbe Flüssigkeit.

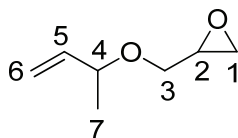
**R<sub>f</sub>** = 0.67 (C/M, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5.88 (m, 1H, H-5), 5.26 (m, 2H, H-6), 4.32 (s, 2H, H-3), 4.03 (s, 2H, H-1), 3.48 (m, 2H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 210.2 (C-2), 133.1 (C-5), 119.0 (C-6), 72.3 (C-3), 71.8 (C-1), 65.1 (C-4) ppm.



### Synthese von 2-((But-3-en-2-yloxy)methyl)oxiran (134)



$M = 128.17 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$ )

Nach AVV5, a)

Eine Mischung aus 25 mL (40%, w/w) wässriger NaOH-Lösung, 5.6 g (60.0 mmol) Epichlorhydrin und 0.2 g (0.8 mmol) Tetrabutylammoniumbromid wird bei RT gerührt. 1.1 g (15.0 mmol) 3-Buten-2-ol werden unter Eiskühlung innerhalb 30 min zugetropft, sodass die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Nach Reaktionsende wird die NaOH-Lösung mit 50 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und *i. Vak.* eingeeengt.

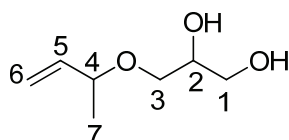
**Ausbeute:** 1.8 g (93 %), als klare Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung

**$R_f$**  = 0.50 (Cy/EA, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.69 (m, 1H, H-5), 5.12 (m, 2H, H-6), 3.85 (m, 1H, H-4), 3.47 (m, 2H, H-1), 3.08 (m, 1H, H-2), 2.73 (m, 1H, H-3), 2.56 (m, 1H, H-3), 1.21 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 3H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.0 (C-5), 116.3 (C-6), 77.6 (C-4), 68.7 (C-3), 50.9 (C-2), 44.7 (C-1), 21.2 (C-7) ppm.

### Synthese von 3-(But-3-en-2-yloxy)propan-1,2-diol (148)



$M = 146.18 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 1.8 g (13.9 mmol) 2-((But-3-en-2-yloxy)methyl)oxiran in 60 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit. Die Reaktion verläuft quantitativ und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

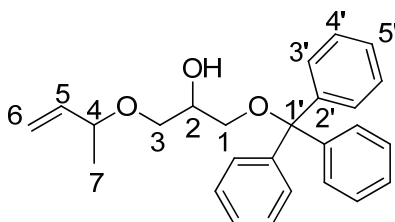
**Ausbeute:** 1.7 g (93 %), als hellgelbe Flüssigkeit

**R<sub>f</sub>** = 0.73 (C/M, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.67 (ddd, *J* = 17.4, 10.3, 7.3 Hz, 1H, H-5), 5.11 (m, 2H, H-6), 3.54 (m, 5H, H-1, H-3, H-4), 3.32 (m, 1H, H-2), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-7) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.8 (C-5), 116.3 (C-6), 77.7 (C-4), 71.0 (C-2), 69.7 (C-3), 64.2 (C-1), 21.1 (C-7) ppm.

### Synthese von 1-(But-3-en-2-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol (138)



*M* = 388.50 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, c)

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 2.2 g (15.1 mmol) 3-(But-3-en-2-yloxy)propan-1,2-diol in 20 mL DCM\*, 4.6 g (16.6 mmol) Tritylchlorid, 1.7 g (16.6 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.1 g (0.6 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

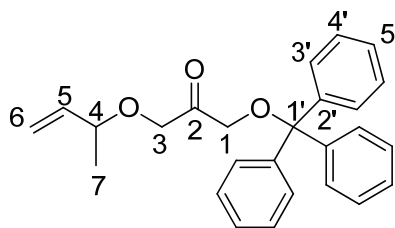
**Ausbeute:** 4.7 g (81%), als gelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (m, 6H, H-4'), 7.34 (m, 6H, H-3'), 7.28 (m, 3H, H-5'), 5.75 (dddd, *J* = 17.4, 10.3, 7.2, 0.9 Hz, 1H, H-5), 5.18 (m, 2H, H-6), 3.91 (m, 5H, H-1<sub>ab</sub>, H-3<sub>ab</sub>, H-4), 3.61 (m, 1H, H-2), 2.51 (br s, 1H, OH), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-7) ppm;

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.0 (C-2'), 140.2 (C-5), 128.8 (C-4'), 127.9 (C-3'), 127.2 (C-5'), 116.1 (C-6), 86.8 (C-1'), 77.7 (C-4), 70.2 (C-2), 69.7 (C-3), 64.7 (C-1), 21.3 (C-7) ppm.

### Synthese von 1-(But-3-en-2-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on (165)



M = 386.48 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, d)

10.3 g (26.4 mmol) 1-(But-3-en-2-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 120 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 26.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 19.9 g (52.8 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

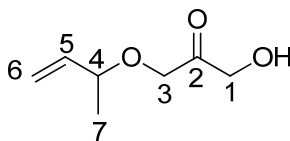
**Ausbeute:** 6.6 g (65 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (Cy/EA, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (m, 6H, H-4'), 7.28 (m, 9H, H-3', H-5'), 5.6 (m, 1H, H-5), 5.15 (m, 2H, H-6), 4.28 (m, 2H, H-3), 3.89 (s, 2H, H-1), 3.82 (m, 1H, H-4), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-7) ppm;

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205.7 (C-2), 143.2 (C-2'), 139.3 (C-5), 128.6 (C-4'), 128.0 (C-3'), 127.2 (C-5'), 117.0 (C-6), 87.6 (C-1'), 78.0 (C-4), 72.0 (C-3), 68.9 (C-1), 21.1 (C-7) ppm.

### Synthese von 1-(But-3-en-2-yloxy)-3-hydroxypropan-2-on (107)



M = 144.17 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, e)

2.4 g (6.1 mmol) 1-(But-3-en-2-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on werden in 10 mL TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur (< 30°C) eingeeengt, in MeOH\* aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert.

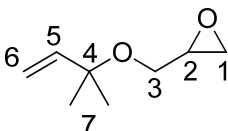
**Ausbeute:** 0.6 g (75 %), als gelbe Flüssigkeit.

**ESI-MS:** berechnet für  $C_7H_{12}NaO_3$ : 167.07; gemessen  $(M+Na)^+$  167.0.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  5.91 (m, 1H, H-5), 5.40 (m, 2H, H-6), 4.56 (s, 2H, H-3), 4.54 (s 2H, H-1), 4.16 (m, 1H, H-4), 1.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-7) ppm.

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  212.7 (C-2), 138.5 (C-5), 117.8 (C-6), 78.7 (C-4), 70.4 (C-3), 65.1 (C-1), 20.0 (C-7) ppm.

### Synthese von 2-(((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)methyl)oxiran (134)



$M = 142.20 \text{ g mol}^{-1}$  ( $C_8H_{14}O_2$ )

Nach AVV5, a)

Eine Mischung aus 25 mL (40%, w/w) wässriger NaOH-Lösung, 5.6 (60.0 mmol) Epichlorhydrin und 0.2 g (0.8 mmol) Tetrabutylammoniumbromid wird bei RT gerührt. 1.3 g (15.0 mmol) 2-Methyl-3-buten-2-ol werden unter Eiskühlung innerhalb 30 min zugetropft, sodass die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Nach Reaktionsende wird die NaOH-Lösung mit 50 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mehrmals mit  $Et_2O$  extrahiert. Die organische Phase wird mit  $NaCl_{ges.}$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und *i. Vak.* eingeeengt.

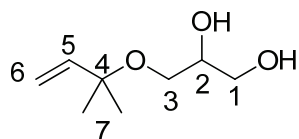
**Ausbeute:** 2.1 g (96 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.54

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.80 (m, 1H, H-5), 5.00 (m, 2H, H-6), 3.29 (m, 2H, H-3), 3.01 (m, 1H, H-1), 2.67 (m, 1H, H-2), 2.49 (m, 1H, H-1), 1.19 (m, 6H, H-7) ppm.

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  146.2 (C-5), 114.0 (C-6), 77.4 (C-4), 63.8 (C-3), 50.5 (C-2), 44.7(C-1), 29.2 (C-7) ppm.

### Synthese von 3-((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)propan-1,2-diol (149)



$M = 160.21 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 2.1 g (14.5 mmol) 2-(((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)methyl)oxiran in 60 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit. Die Reaktion verläuft quantitativ und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

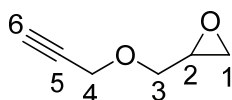
**Ausbeute:** 1.6 g (96 %), als gelbe Flüssigkeit

**$R_f$**  = 0.73 (Cy/EA, 1:4)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.10 (m, 2H, H-6), 5.37 (m, 1H, H-5), 3.71 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 1.28 (s, 6H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.6 (C-5), 121.9 (C-6), 71.8 (C-4), 69.7 (C-2), 64.1 (C-3), 63.8 (C-1), 29.8 (C-7) ppm.

### Synthese von 2-((Prop-2-yn-1-yloxy)methyl)oxiran (133)



$M = 112.13 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ )

Nach AVV5, a)

Eine Mischung aus 25 mL (40%, w/w) wässriger NaOH-Lösung, 5.6 g (60.0 mmol) Epichlorhydrin und 0.2 g (0.8 mmol) Tetrabutylammoniumbromid wird bei RT gerührt. 0.8 g (15.0 mmol) Propargylalkohol werden unter Eiskühlung innerhalb 30 min zugetropft, sodass die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Nach Reaktionsende wird die NaOH-Lösung mit 50 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und *i. Vak.* eingengt.

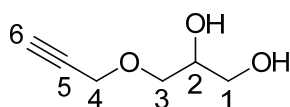
**Ausbeute:** 1.5 g (87 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.86 (C/M, 10:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.17 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-4), 3.79 (dd, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.44 (dd, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 1H, H-3), 3.13 (ddt, *J* = 5.9, 4.2, 3.0 Hz, 1H, H-1), 2.77 (dd, *J* = 5.0, 4.2 Hz, 1H, H-2), 2.59 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H, H-1), 2.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 79.5 (C-5), 74.9 (C-6), 71.0 (C-3), 69.2 (C-1), 58.6 (C-4), 50.5 (C-2) ppm.

### Synthese von 3-(Prop-2-yn-1-yloxy)propan-1,2-diol (146)



M = 130.14 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 1.5 g (13.1 mmol) 2-((Prop-2-yn-1-yloxy)methyl)oxiran in 60 mL H<sub>2</sub>O wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit. Die Reaktion verläuft quantitativ und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

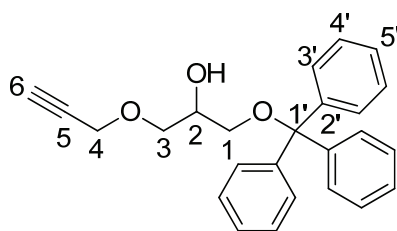
**Ausbeute:** 1.6 g (96 %), als gelbe Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>** = 0.18 (Cy/EA, 1:4)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-4), 3.90 (s, br, 2H, OH), 3.57 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 2.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 79.5 (C-5), 75.2 (C-6), 71.3 (C-2), 70.9 (C-3), 63.9 (C-1), 58.7 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-(Prop-2-yn-1-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol (139)



M = 372.46 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, c)

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 2.7 g (20.6 mmol) 3-(Prop-2-yn-1-yloxy)propan-1,2-diol in 25 mL DCM\*, 6.0 g (21.6 mmol) Tritylchlorid, 2.2 g (21.6 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.1 g (0.6 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

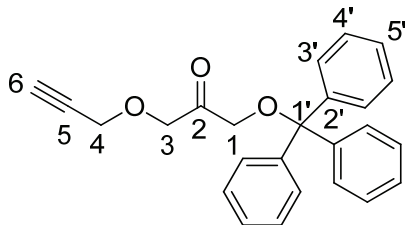
**Ausbeute:** 5.0 g (66%), als oranger Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung

**R<sub>f</sub>** = 0.21(C/M, 15:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (m, 6H, H-4'), 7.30 (m, 6H, H-3'), 7.24 (m, 3H, H-5'), 4.17 (m, 2H, H-4), 3.98 (br s, 1H, H-2), 3.64 (m, 2H, H-3<sub>ab</sub>), 3.22 (m, 2H, H-1<sub>ab</sub>), 2.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.7 (C-2'), 128.5 (C-4'), 127.6 (C-3'), 126.8 (C-5'), 86.3 (C-1'), 79.4 (C-5), 74.5 (C-6), 71.4 (C-3), 69.4 (C-2), 64.5 (C-1), 58.3 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-(Prop-2-yn-1-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on (166)



M = 370.44 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, d)

4.1 g (10.9 mmol) 1-(Prop-2-yn-1-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 60 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 12.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 7.4 g (19.6 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

**Ausbeute:** 2.2 g (55 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

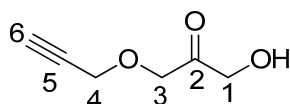
**Schmp.:** 148 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (m, 6H, H-4'), 7.33 (m, 6H, H-3'), 7.27 (m, 3H, H-5'), 4.47 (s, 2H, H-3), 4.24 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-4), 3.93 (s, 2H, H-1), 2.48 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.9 (C-2), 143.1 (C-2'), 128.7 (C-4'), 128.2 (C-3'), 127.6 (C-5'), 87.8 (C-1'), 78.8 (C-5), 75.7 (C-6), 72.7 (C-3), 68.9 (C-1), 58.5 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-3-(prop2-yn-1-yloxy)propan-2-on (109)



$M = 128.13 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ )

Nach AAV5, e)

2.2 g (6.0 mmol) 1-(Prop-2-yn-1-yloxy)-3-(trityloxy)propan-2-on werden in 10 mL TFA gelöst und für  $\frac{1}{2}$  h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur ( $< 30^\circ\text{C}$ ) eingeeengt, in  $\text{MeOH}^*$  aufgenommen und mit festem  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert.

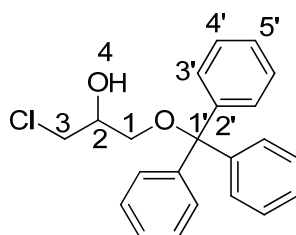
**Ausbeute:** 0.6 g (75 %), als orange-gelber Feststoff.

**$R_f$**  = 0.69 (C/M, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.51 (s, 2H, H-3), 4.46 (s, 2H, H-1), 4.34 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H, H-4), 4.14 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  209.8 (C-2), 76.8 (C-5), 71.8 (C-6), 65.2 (C-3), 60.2 (C-1), 58.6 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-Chlor-3-(trityloxy)propan-2-ol (201)



$M = 352.85 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$ )

Nach AAV5, c)



Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 5.0 g (45.2 mmol) 1-Chlor-2,3-propandiol in 50 mL DCM\*, 12.9 g (49.8 mmol) Tritylchlorid, 6.9 g (67.9 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.2 g (1.8 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>ges.</sup>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sup>ges.</sup>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

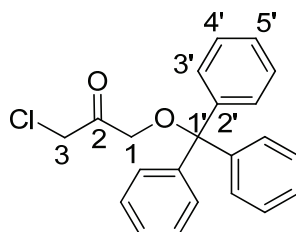
**Ausbeute:** 10.5 g (66 %), als hellgelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cy/EA, 4:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (m, 6H, H-4'), 7.39 (m, 6H, H-3'), 7.21 (m, 3H, H-5'), 4.02 – 3.91 (m, 1H, H-2), 3.69 (ddd, *J* = 17.2, 11.1, 5.4 Hz, 2H, H-1), 3.30 (ddd, *J* = 22.5, 9.6, 5.4 Hz, 2H, H-3), 2.68 (s, br, 1H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.7 (C-2'), 128.66 (C-4'), 128.0 (C-3'), 127.3 (C-5'), 86.9 (C-1'), 70.7 (C-1), 64.4 (C-2), 46.9 (C-3) ppm.

### Synthese von 1-Chlor-3-(trityloxy)propan-2-on (203)



M = 350.84 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub>)

Nach AAV5, d)

12.3 g (34.7 mmol) 1-Chlor-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 150 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 30.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 23.5g (62.5 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

**Ausbeute:** 7.5 g (61 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (Cy/EA, 5:1)

Nach AAV5, d), iii)

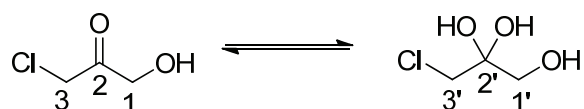
Eine Suspension aus 1.4 g (4.0 mmol) 1-Chlor-3-(trityloxy)propan-2-ol, 2.0 g (12.6 mmol)  $\text{KMnO}_4$  und 6.0 g (69.0 mmol)  $\text{MnO}_2$  in 50 mL DCM werden über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit DCM nachgespült und mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  / brine gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  und das Lösemittel *i. Vac.* entfernt.

**Ausbeute:** 0.8 g (58 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (m, 6H, H-4'), 7.39 (m, 6H, H-3'), 7.30 (m, 3H, H-5'), 4.40 (s, 2H, H-1), 4.00 (s, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.1 (C-2), 142.9 (C-2'), 128.6 (C-4'), 127.7 (C-3'), 127.4 (C-5'), 88.1 (C-1'), 69.0 (C-1), 47.5 (C-3) ppm.

### Synthese von 1-Chlor-3-hydroxypropan-2-on (194)



$M = 108.52 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}_2$ )

Nach AAV5, e)

2.0 g (5.8 mmol) 1-Chlor-3-(trityloxy)propan-2-on werden in 14 mL TFA gelöst und für  $\frac{1}{2}$  h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur ( $< 30^\circ\text{C}$ ) eingeeengt, in  $\text{MeOH}^*$  aufgenommen und mit festem  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert.

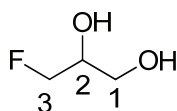
**Ausbeute:** 0.4 g (68 %), als hellgelbes Öl.

**$R_f$**  = 0.39 (C/M, 15:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.43 (s, 2H, H-1), 4.39 (s, 2H, H-3), 3.62 (s, 2H, H-1'), 3.57 (s, 2H, H-3') ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  205.5 (C-2, Keton), 65.80 (C-1, Keton), 64.18 (C-1, Hydrat), 47.12 (C-3, Hydrat), 46.14 (C-3, Keton) ppm.

### Synthese von 3-Fluorpropan-1,2-diol (200)



$M = 94.08 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{FO}_2$ )

Eine Mischung aus 10.0 g (135.0 mmol) Glycidol und 10.5 g (135.0 mmol)  $\text{KHF}_2$  in DMF (ersatzweise THF) wird in der Siedehitze über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert, mehrmals mit THF nachgespült und vom Lösemittel befreit.

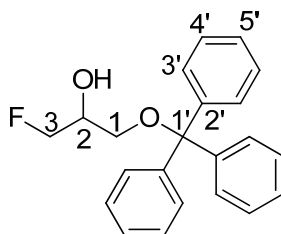
**Ausbeute:** 5.0 g (40 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.41(Cy/EA 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (dd,  $J = 12.6, 2.5$  Hz, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.47 (dd,  $J = 12.7, 5.0$  Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.07 (ddd,  $J = 7.5, 5.1, 2.7$  Hz, 1H, H-2), 2.73 (dd,  $J = 4.8, 4.2$  Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 2.64 (dd,  $J = 4.9, 2.8$  Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -218.26 ppm.

### Synthese von 1-Fluor-3-(trityloxy)propan-2-ol (202)



$M = 336.40 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FO}_2$ )

Nach AAV5, c)

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 5.0 g (53.2 mmol) 3-Fluorpropan-1,2-diol in 50 mL DCM\*, 16.3 g (58.5 mmol) Tritylchlorid, 8.1 g (79.7 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0.3 g (2.1 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine  $\text{Na}_2\text{CO}_{3\text{ges.}}$ -Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

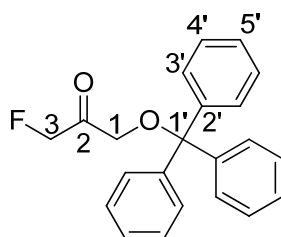
**Ausbeute:** 13.8 g (77 %), als schwach gelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (Cy/EA, 4:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (m, 6H, H-4'), 7.42 (m, 6H, H-3'), 7.13 (m, 3H, H-5'), 3.43 (m, 5H, H-1<sub>ab</sub>, H-2, H-3<sub>ab</sub>) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -218.15 ppm.

### Synthese von 1-Fluor-3-(trityloxy)propan-2-on (204)



M = 334.38 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>2</sub>)

Nach AAV5, d)

18.3 g (54.3 mmol) 1-Fluor-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 100 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 50.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 32.8 g (152.0 mmol) PCC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

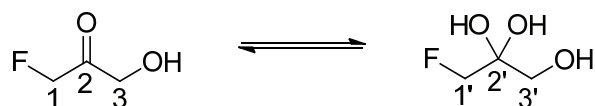
**Ausbeute:** 8.5 g (47 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (Cy/EA, 4:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (m, 6H, H-4'), 7.42 (m, 6H, H-3'), 7.23 (m, 9H, H-4', H-5'), 4.40 (s, 2H, H-3), 4.01 (s, 2H, H-1) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.1 (C-2), 142.9 (C-2'), 128.6 (C-3'), 128.2 (C-4'), 127.5 (C-5'), 91.1 (C-1'), 82.2 (C-3), 69.0 (C-1) ppm.

### Synthese von 1-Fluor-3-hydroxypropan-2-on (195)



$M = 92.07 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{FO}_2$ )

Nach AAV5, e)

3.4 g (10.0 mmol) 1-Fluor-3-(trityloxy)propan-2-on werden in 14 mL TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  zugegeben und extraktiv aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur ( $< 30^\circ\text{C}$ ) eingengt, in  $\text{MeOH}^*$  aufgenommen und mit festem  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert.

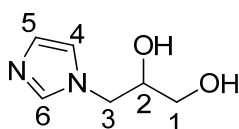
**Ausbeute:** 0.3 g (9 %), als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.28 (dd,  $J = 14.3, 3.4$  Hz, 2H, H-1, H-3), 3.55 (m, 2H, H-1', H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  205.5 (C-2), 65.6 (C-3), 64.0 (C-1) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -196.63 ppm.

### Synthese von 1-(1-Imidazol)-2,3-propandiol (223)



$M = 142.16 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ )

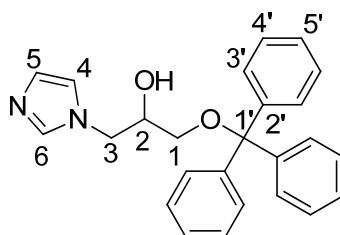
Zu einer Lösung aus 6.8 g (100.0 mmol) Imidazol in 125 mL DMF werden portionsweise 6.0 g (40.0 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zugegeben. Die Suspension wird für 30 min. auf  $70^\circ\text{C}$  erhitzt und hierzu 7.4 g (100.0 mmol) Glycidol zugegeben. Die Suspension wird dann für 36 h bei  $70^\circ\text{C}$  gerührt, anschließend filtriert und mit 50 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  versetzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Ausbeute:** 7.8 g (55 %), als schwachgelbes Öl nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

$R_f =$  0.2 (EA/M, 4:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.57 (t,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.12 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H-4), 6.86 (t,  $J$  = 1.1 Hz, 1H, H-5), 4.08 (dd,  $J$  = 13.9, 3.6 Hz, 2H, H-3), 3.87 (dd,  $J$  = 13.9, 7.2 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.69 (dddd,  $J$  = 8.8, 7.0, 5.1, 3.7 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 3.28 (m, 1H, H-2) ppm.

### Synthese von 1-(1*H*-Imidazol-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-ol (229)



$M = 384.47 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ )

Nach AAV5, c)

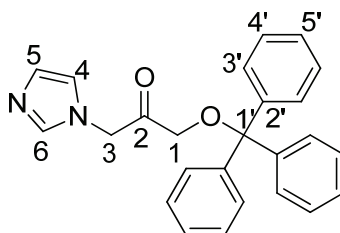
Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 7.8 g (55.0 mmol) 1-(1-Imidazol)-2,3-propandiol in 100 mL  $\text{DCM}^*$ , 16.9 g (60.5 mmol) Tritylchlorid, 6.1 g (60.5 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0.3 g (2.4 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine  $\text{Na}_2\text{CO}_{3\text{ges.}}$ -Lösung gegeben und mit  $\text{DCM}$  extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**Ausbeute:** 12.1 g (63%), als oranger Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

$R_f =$  0.6 (Cy/EA, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (t,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.34 (m, 15H, H-3', H-4', H-5'), 7.20 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H-4), 6.82 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-5), 4.12 (dd,  $J$  = 13.9, 3.6 Hz, 2H, H-3), 3.71 (dd,  $J$  = 13.9, 7.2 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.59 (dddd,  $J$  = 8.8, 7.0, 5.1, 3.7 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 3.16 (m, 1H, H-2) ppm.

### Synthese von 1-(1*H*-Imidazol-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-on (226)



M = 382.45 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Nach AAV5, d)

4.3 g (11.2 mmol) 1-(1H-Imidazol-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 50 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 11.2 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 8.4 g (22.4 mmol) PCC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

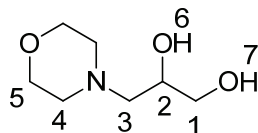
**Ausbeute:** 1.2 g (28 %), als orange-brauner Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.59 (Cy/EA, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.59 (m, 15H, H-3', H-4', H-5'), 7.41 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-4), 7.15 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-5), 3.86 (s, 2H, H-3), 3.13 (s, H-1), ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.6 (C-2), 146.9 (C-2'), 143.2 (C-6), 136.5 (C-4), 128.5 (C-5), 127.2 (C-3', C-4', C-5'), 87.4 (C-1'), 82.0 (C-1), 68.9 (C-3) ppm.

### Synthese von 1-(N-Morpholin)-2,3-propandiol (222)



M = 161.20 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>)

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 4.3 g (49.4 mmol) Morpholin und 3.7 g (49.4 mmol) Glycidol in 50 mL MeOH\* wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit.

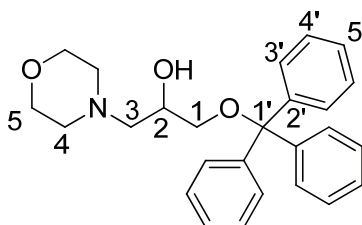
**Ausbeute:** 7.1 g (88 %), als hellorange Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (Cy/EA, 1:4)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.25 (d, *J* = 51.3 Hz, 2H, H-6, H-7), 3.23 (m, 11H, H-1, H-2, H-4, H-5), 2.18 (m, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  68.6 (C-2), 66.3 (C-5), 64.8 (C-1), 62.0 (C-3), 54.1 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-Morpholino-3-(trityloxy)propan-2-ol (228)



$M = 403.51 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ )

Nach AAV5, c)

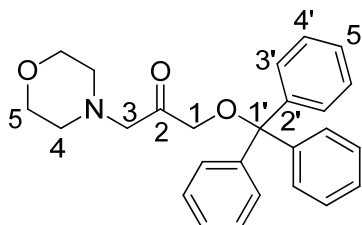
Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 7.7 g (47.5 mmol) 1-(N-Morpholin)-2,3-propandiol in 75 mL  $\text{DCM}^*$ , 14.6 g (52.3 mmol) Tritylchlorid, 5.3 g (52.3 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0.3 g (2.4 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine  $\text{Na}_2\text{CO}_{3\text{ges.}}$ -Lösung gegeben und mit  $\text{DCM}$  extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

**Ausbeute:** 10.6 g (55 %), als oranger Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.55 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (m, 15H, H-3', H-4', H-5'), 3.96 (m, 1H, H-2), 3.75 (m, 6H, H-1, H-5), 3.17 (m, 2H, H-3), 2.68 (m, 4H, H-4) ppm.

### Synthese von 1-Morpholino-3-(trityloxy)propan-2-on (225)



$M = 401.50 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ )

Nach AAV5, d)



1-Morpholino-3-(trityloxy)propan-2-ol: 5.0 g (12.4 mmol)

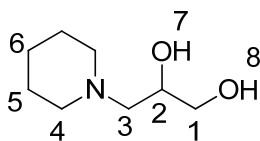
5.0 g (12.4 mmol) 1-Morpholino-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 100 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 10.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 7.0 g (18.6 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

**Ausbeute:** 1.5 g (30 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Cy/EA, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (m, 15H, H-3', H-4', H-5'), 4.14 (2, 2H, H-1), 3.75 (m, 4H, H-5), 3.08 (s, 2H, H-3), 2.83 (m, 4H, H-4) ppm.

### Synthese von 3-(Piperidin-1-yl)propan-1,2-diol (221)



M = 159.23 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>)

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 4.3 g (50.0 mmol) Piperidin und 3.7 g (50.0 mmol) Glycidol in 50 mL MeOH\* wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit.

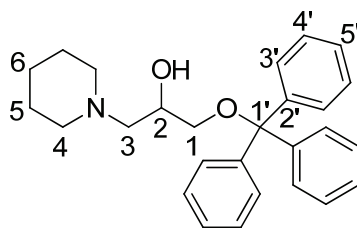
**Ausbeute:** 7.1 g (88 %), als hellgelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (Cy/EA, 1:4)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.37 (d, *J* = 66.6 Hz, 2H, H-7, H-8), 3.57 (m, 3H, H-1, H-2), 2.33 (m, 2H, H-3), 2.29 (dd, *J* = 12.6, 5.6 Hz, 4H, H-4), 1.47 (dt, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 6H, H-5, H-6) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 68.3 (C-2), 65.2 (C-1), 62.5 (C-3), 54.8 (C-4), 25.7 (C-5), 24.0 (C-6) ppm.

### Synthese von 1-(Piperidin-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-ol (227)



M = 401.54 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>)

Nach AAV5, c)

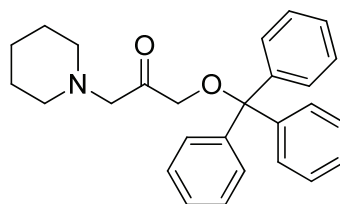
Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 5.5 g (34.2 mmol) 3-(Piperidin-1-yl)propan-1,2-diol in 75 mL DCM\*, 10.5 g (37.6 mmol) Tritylchlorid, 3.8 g (37.6 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.3 g (2.4 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**Ausbeute:** 7.6 g (55 %), als oranger Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.76 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (m, 15H, H-3', H-4', H-5'), 3.96 (m, 1H, H-2), 3.75 (m, 2H, H-1), 3.16 (m, 2H, H-3), 2. (m, 10H, H-4, H-5, H-6) ppm.

### Synthese von 1-(Piperidin-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-on (224)



M = 399.52 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>)

Nach AAV5, d)

6.9 g (17.2 mmol) 1-(Piperidin-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 100 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 15.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 11.7 g (31.0 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die

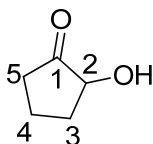
Reaktionsmischung mit 3 Teilen Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.

**Ausbeute:** 3.9 g (57 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Cy/EA, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (m, 15H, H-3', H-4', H-5'), 3.08 (s, 2H, H-1), 2.83 (s, 2H, H-3), 1.57 (m, 10H, H-4, H-5, H-6) ppm.

### Synthese von 2-Hydroxycyclopentanon (227)



M = 100.12 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)

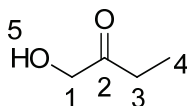
1.0 g (8.4 mmol) 1-Chlor-cyclopentanon werden in 15 mL H<sub>2</sub>O vorgelegt und 1h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Ausbeute:** 0.5 g (56 %), als gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.59 (C/M, 10:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-2), 2.43 (m, 2H, H-3), 2.27 (m, 4H, H-4, H-5) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-butan-2-on (3)



M = 88.11 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)

Nach AVV4, a)

Zu einer Lösung von 10.0 g (110.0 mmol) 1,2-Butandiol und 85.3 g (143.0 mmol) *n*-Bu<sub>3</sub>SnH in 400 mL DCM\* werden langsam 22.9 g (143.0 mmol) Br<sub>2</sub> bei RT unter Schutzgasatmosphäre getropft. Die Reaktionsmischung wird bei RT 1.5 h gerührt, bis kein weiterer Umsatz mehr zu beobachten ist. Das Reinprodukt wird durch direkte Destillation aus dem Reaktionsgemisch erhalten.

**Ausbeute:** 4.3 g (44 %), als farblose Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung.

*Nach AVV4, b)*

Zu einer Lösung von 10.0 g (110.0 mmol) 1,2-Butandiol in 90 mL Eisessig werden bei RT innerhalb von 15 min 87 mL (116.5 mmol) NaOCl getropft. Die Reaktion wird bei RT so lange gerührt, bis eine vollständige Umsetzung per DC-Kontrolle zu beobachten ist. Anschließend wird der Reaktionsmischung Wasser zugeführt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit NaHCO<sub>3</sub> ges. neutral gewaschen, im Anschluss mit H<sub>2</sub>O und einer NaCl-Lösung ges. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Produkt in reiner Form.

**Ausbeute:** 2.2 g (22 %), als farblose Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung.

*Nach AAV7*

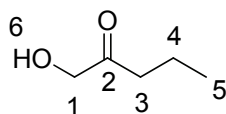
Eine Suspension aus 5.0 g (166.5 mmol) Propionaldehyd, 9.7 g (166.5 mmol) PFA, 4.0 g (16.5 mmol) EBTBr und 1.7 g (16.5 mmol) NEt<sub>3</sub> in 75 mL MeOH\* wird für 72 h bei 60 °C gerührt und im Anschluss vom Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird in EA aufgenommen, filtriert und mehrmals mit EA gewaschen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und im Anschluss destillativ im HV aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 2.5 g (17 %), als farblose Flüssigkeit.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.19 (s, 2H, H-1), 3.11 (s, br, 1H, H-5), 2.38 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210.5 (C-2), 67.7 (C-1), 31.5 (C-3), 7.4 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-pentan-2-on (9)



*M* = 102.13 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>)

*Nach AVV4, b)*

Zu einer Lösung von 10.0 g (96.0 mmol) 1,2-Pentandiol in 50 mL Eisessig werden bei RT innerhalb von 15 min 75.3 mL (100.8 mmol) NaOCl getropft. Die Reaktion wird bei RT so lange gerührt, bis eine vollständige Umsetzung per DC-Kontrolle zu beobachten ist. Anschließend wird der Reaktionsmischung Wasser zugeführt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{NaHCO}_{3\text{ges.}}$  neutral gewaschen, im Anschluss mit  $\text{H}_2\text{O}$  und einer  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>ges.</sub> gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Produkt in reiner Form.

**Ausbeute:** 3.5 g (36 %), als farblose Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung.

*Nach AAV7*

Eine Suspension aus 5.0 g (166.5 mmol) Butyraldehyd, 9.7 g (166.5 mmol) PFA, 4.0 g (16.5 mmol) EBTBr und 1.7 g (16.5 mmol)  $\text{NEt}_3$  in 75 mL  $\text{MeOH}^*$  wird für 72 h bei 60 °C gerührt und im Anschluss vom Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird in EA aufgenommen, filtriert und mehrmals mit EA gewaschen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und im Anschluss destillativ im HV aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 2.5 g (17 %), als farblose Flüssigkeit.

*Nach AAV3*

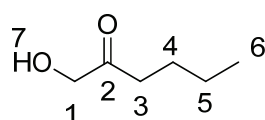
Es werden 9.0 g (106.9 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  vorgelegt und 4.3 mL (0.4 mmol) einer wässrigen  $\text{RuCl}_3$ -Lösung zugesetzt. Die Suspension wird durch Zugabe von 12 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 120 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  und 120 mL EA (v/v 6:6:1) verdünnt und im Anschluss 131.5 g (213.9 mmol) Oxon<sup>®</sup> zugegeben. Die Mischung wird für ½ h bei 0 °C gerührt und dann 3.0 g (42.8 mmol) 1-Penten zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt und nach vollständiger Umsetzung auf ein  $\text{NaHCO}_3$  /  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Gemisch gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit EA extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Ausbeute:** 1.5 g (34 %), als farblose Flüssigkeit

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.19 (s, 2H, H-1), 3.17 (s, br, 1H, H-6) 2.35 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-3), 1.73 – 1.54 (m, 2H, H-4), 0.90 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.9 (C-2), 68.1 (C-1), 40.1 (C-3), 17.1 (C-4), 13.6 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-hexan-2-on (17)



$M = 116.16 \text{ g mol}^{-1} (\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2)$

*Nach AVV4, b)*

Zu einer Lösung von 5.0 g (42.3 mmol) 1,2-Hexandiol in 40 mL Eisessig werden bei RT innerhalb von 15 min 33 mL (44.4 mmol) NaOCl getropft. Die Reaktion wird bei RT so lange gerührt, bis eine vollständige Umsetzung per DC-Kontrolle zu beobachten ist. Anschließend wird der Reaktionsmischung Wasser zugeführt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{NaHCO}_{3\text{ges.}}$  neutral gewaschen, im Anschluss mit  $\text{H}_2\text{O}$  und einer  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>ges.</sub> gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Produkt in reiner Form.

**Ausbeute:** 2.6 g (52 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung im HV.

*Nach AAV3*

Es werden 9.0 g (106.9 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  vorgelegt und 4.3 mL (0.4 mmol) einer wässrigen  $\text{RuCl}_3$ -Lösung zugesetzt. Die Suspension wird durch Zugabe von 12 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 120 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  und 120 mL EA (v/v 6:6:1) verdünnt und im Anschluss 131.5 g (213.9 mmol) Oxon<sup>®</sup> zugegeben. Die Mischung wird für  $\frac{1}{2}$  h bei 0 °C gerührt und dann 3.0 g (35.7 mmol) 1-Penten zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt und nach vollständiger Umsetzung auf ein  $\text{NaHCO}_3$  /  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Gemisch gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit EA extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

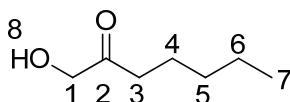
**Ausbeute:** 1.4 g (33 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.21 (s, 2H, H-1), 3.05 (s, br, 1H, H-7), 2.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-3), 1.69 – 1.48 (m, 2H, H-4), 1.31 (dq,  $J = 14.5, 7.3$  Hz, 2H, H-5), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.0 (C-2), 68.2 (C-1), 38.2 (C-3), 25.9 (C-4), 22.4 (C-5), 13.8 (C-6) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxyheptan-2-on (28)



$M = 130.18 \text{ g mol}^{-1} (\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2)$

*Nach AVV4, b)*

Zu einer Lösung von 2.5 g (18.9 mmol) 1,2-Heptandiol in 15 mL Eisessig werden bei RT innerhalb von 15 min 14.8 mL (19.9 mmol) NaOCl getropft. Die Reaktion wird bei RT so lange gerührt, bis eine vollständige Umsetzung per DC-Kontrolle zu beobachten ist. Anschließend wird der Reaktionsmischung Wasser zugeführt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{NaHCO}_{3\text{ges.}}$  neutral gewaschen, im Anschluss mit  $\text{H}_2\text{O}$  und einer  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>ges.</sub> gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Produkt in reiner Form.

**Ausbeute:** 1.8 g (75 %), als farblose Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung im HV.

*Nach AAV2*

Zu einer Lösung von 5.0 g (50.9 mmol) 1-Hepten in Ac/ $\text{H}_2\text{O}$ /HOAc (100/40/22 mL) wird bei RT eine Lösung aus 13.7 g (86.6 mmol)  $\text{KMnO}_4$  in Ac/ $\text{H}_2\text{O}$  (90/30 mL) getropft. Die Reaktion wird für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt und mit  $\text{NaHCO}_{3\text{ges.}}$  neutral gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt.

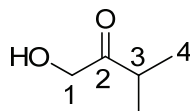
**Ausbeute:** 3.9 g (58 %), als gelbe Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cy/EA, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.17 (s, 2H, H-1), 2.33 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H-3), 1.61 – 1.55 (m, 2H, H-4), 1.30 – 1.15 (m, 4H, H-5, H-6), 0.82 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.9 (C-2), 68.0 (C-1), 38.4 (C-3), 31.3 (C-4), 23.4 (C-5), 22.3 (C-6), 13.8 (C-7) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-3-methyl-butan-2-on (56)



$M = 102.13 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$ )

*Nach AAV7*

Eine Suspension aus 21.6 g (300.0 mmol) Isobutyraldehyd, 9.5 g (300.0 mmol) PFA, 7.3 g (30.0 mmol) EBTBr und 3.0 g (30.0 mmol)  $\text{NEt}_3$  in 300 mL  $\text{EtOH}^*$  wird für 72 h bei 60 °C gerührt und im Anschluss vom Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird in EA aufgenommen, filtriert und mehrmals mit EA gewaschen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und im Anschluss destillativ im HV aufgearbeitet.

Ausbeute: 12.9 g (42 %), als farblose Flüssigkeit nach destillativer Aufreinigung.

Nach AAV2

Zu einer Lösung von 5.0 g (71.3 mmol) 3-Methyl-1-buten (Gaseinleitung bei 0 °C) in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (100/40/22 mL) wird bei RT eine Lösung aus 19.2 g (121.2 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (90/30 mL) getropft. Die Reaktion wird für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3 ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt.

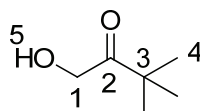
**Ausbeute:** 1.1 g (15 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.26 (s, 2H, H-1), 2.66 – 2.49 (m, 1H, H-3), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 213.5 (C-2), 66.2 (C-1), 37.2 (C-3), 18.0 (C-4) ppm.

### Synthese von 1,3-Dihydroxy-3-methylbutan-2-on (55)



M = 116.16 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>)

Nach AAV3

Es werden 1.2 g (14.5 mmol) NaHCO<sub>3</sub> vorgelegt und 0.6 mL (0.1 mmol) einer wässrigen RuCl<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt. Die Suspension wird durch Zugabe von 4 mL H<sub>2</sub>O, 24 mL CH<sub>3</sub>CN und 24 mL EA (v/v 6:6:1) verdünnt und im Anschluss 17.8 g (29.0 mmol) Oxon<sup>®</sup> zugegeben. Die Mischung wird für  $\frac{1}{2}$  h bei 0 °C gerührt und dann 0.5 g (5.8 mmol) Neohexen zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt und nach vollständiger Umsetzung auf ein NaHCO<sub>3</sub> / Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Gemisch gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit EA extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Ausbeute:** 0.02 g (3 %), als gelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (Cy/EA, 2:1)



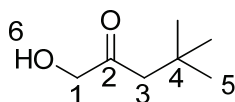
Nach AAV2

Zu einer Lösung von 5.0 g (59.4 mmol) Neohexen in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (100/40/22 mL) wird bei RT eine Lösung aus 16.0 g (101.0 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (90/30 mL) getropft. Die Reaktion wird für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt.

**Ausbeute:** 0.5 g (10 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.35 (s, 2H, H-1), 3.22 (s, br, 1H, H-5), 1.14 (s, 9H, H-4) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 215.1 (C-2), 63.8 (C-1), 42.0 (C-3), 26.2 (C-4) ppm.

#### Synthese von 1-Hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-on (57)



M = 130.18 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>)

Nach AAV2

Zu einer Lösung von 5.0 g (50.9 mmol) 4,4-Dimethyl-1-penten in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (300/70/7 mL) wird bei RT eine Lösung aus 11.2 g (70.6 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (135/43 mL) getropft. Die Reaktion wird für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt.

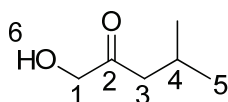
**Ausbeute:** 1.8 g (54 %), als gelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.13 (s, 2H, H-1), 3.23 (s, br, 1H, H-6), 2.24 (s, 2H, H-3), 0.99 (s, 9H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.3 (C-2), 69.7 (C-1), 50.6 (C-3), 31.2 (C-4), 29.7 (C-5) ppm.

#### Synthese von 1-Hydroxy-4-methylpentan-2-on (58)



$M = 116.16 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ )

Nach AAV2

Zu einer Lösung von 5.0 g (59.4 mmol) 4-Methyl-1-penten in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (100/40/22 mL) wird bei RT eine Lösung aus 11.2 g (70.6 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (90/303 mL) getropft. Die Reaktion wird für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3 ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt.

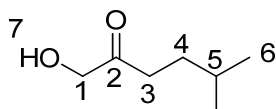
**Ausbeute:** 3.1 g (44 %), als gelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.17 (s, 2H, H-1), 3.18 (s, br, 1H, -OH), 2.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, H-3), 2.20 – 2.08 (m, 1H, H-4), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209.5 (C-2), 68.6 (C-1), 47.2 (C-3), 24.9 (C-4), 22.5 (C-5) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-5-methylhexan-2-on (59)



$M = 130.18 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ )

Nach AAV2

Zu einer Lösung von 5.0 g (50.9 mmol) 5-Methyl-1-hexen in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (300/70/7 mL) wird bei RT eine Lösung aus 11.3 g (71.3 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (135/43 mL) getropft. Die Reaktion wird für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3 ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt.

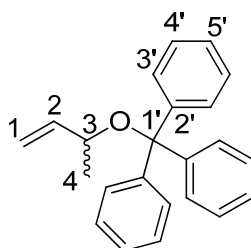
**Ausbeute:** 2.5 g (38 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (Cy/EA, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.21 (s, 2H, H-1), 3.10 (s, br, 1H, H-7), 2.43 – 2.31 (m, 2H, H-3), 1.51 – 1.46 (m, 3H, H-4, H-5), 0.86 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.1 (C-2), 67. (C-1), 36.5 (C-3), 32.5 (C-4), 27.8 (C-5), 22.3 (C-6) ppm.

### Synthese von ((But-3-en-2-yloxy)methantrityl)tribenzol (187)



$M = 314.42 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}$ )

Nach AAV5, c)

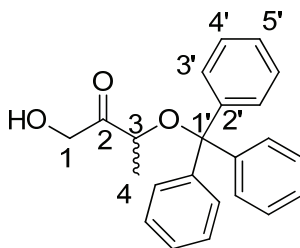
Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 10.0 g (140.0 mmol) 3-Hydroxybuten in 100 mL DCM\*, 41.8 g (150.0 mmol) Tritylchlorid, 15.2 g (150.0 mmol)  $\text{NEt}_3$  und 0.3 g (2.1 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine  $\text{Na}_2\text{CO}_{3\text{ges.}}$ -Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

**Ausbeute:** 43.7 g (64 %), als oranger Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.78 (Cy/EA, 2:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (m, 5H, H-4'), 7.35 (m, 9H, H-3', H-5'), 5.77 (m, 1H, H-2), 4.90 (ddd,  $J$  = 13.9, 11.6, 1.1 Hz, 2H, H-1<sub>ab</sub>), 4.21 (p,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, H-3), 0.96 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H, H-4) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-3-(trityloxy)butan-2-on (191)



M = 346.42 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV2

Zu einer Lösung von 5.0 g (16.0 mmol) ((But-3-en-2-yloxy)methantrityl)tribenzol in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (300/70/7 mL) wird bei RT eine Lösung aus 4.3 g (27.0 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (135/43 mL) getropft. Die Reaktion wird für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf 1/3 des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3 ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt.

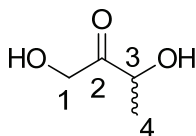
**Ausbeute:** 4.8 g (87 %), als gelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (m, 6H, H-4'), 7.30 (m, 9H, H-3', H-5), 4.37 (s, 2H, H-1), 3.91 (d, J = 19.5 Hz, 1H, H-3), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 212.3 (C-2), 143.6 (C-2'), 128.9 (C-4'), 128.1 (C-3'), 127.6 (C-5'), 88.4 (C-1'), 74.7 (C-3), 64.50 (C-1), 20.3 (C-4) ppm.

### Synthese von 1,3-Dihydroxybutan-2-on (179)



M = 104.10 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, e)

4.8 g (13.8 mmol) 1-Hydroxy-3-(trityloxy)butan-2-on werden in 20 mL TFA gelöst und für ½ h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O zugegeben und extraktiv aufgearbeitet.

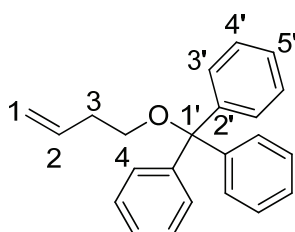
Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur (< 30°C) eingengt, in MeOH\* aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert.

**Ausbeute:** 1.0 g (68 %), als schwach gelbe Flüssigkeit.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 4.53 (s, 2H, H-1), 4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 214.0 (C-2), 70.7 (C-3), 64.4 (C-1), 18.5 (C-4) ppm.

### Synthese von ((But-3-en-1-yloxy)methantrityl)tribenzol (185)



M = 314.42 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O)

Nach AAV5, c)

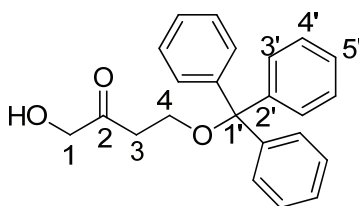
Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 2.5 g (35.0 mmol) 3-Buten-1-ol in 75 mL DCM\*, 10.7 g (38.4 mmol) Tritylchlorid, 3.9 g (38.4 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.3 g (2.1 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

**Ausbeute:** 6.4 g (58 %), als oranger Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.74 (Cy/EA, 4:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (m, 6H, H-4'), 7.30 (m, 9H, H-3', H-5'), 5.91 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.10 (m, 2H, H-1), 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-4), 2.43 (qd, *J* = 6.8, 5.5 Hz, 2H, H-3) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-4-(trityloxy)butan-2-on (189)



$M = 346.42 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$ )

Nach AAV2

Zu einer Lösung von 5.0 g (15.9 mmol) ((But-3-en-1-yloxy)methantrityl)tribenzol in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (300/70/7 mL) wird bei RT eine Lösung aus 3.5 g (22.3 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (135/43 mL) getropft. Die Reaktion wird für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3 ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt.

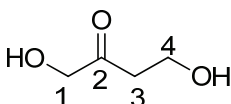
**Ausbeute:** 5.3 g (95 %), als farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>** = 0.46

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (m, 6H, H-4'), 7.31 (m, 9H, H-3', H-5'), 4.32 (s, 2H, H-1), 3.49 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, H-4), 2.65 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, H-3) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.7 (C-2), 143.8 (C-2'), 128.7 (C-4'), 128.0 (C-3'), 127.3 (C-5'), 87.2 (C-1'), 68.9 (C-1), 59.1 (C-4), 39.4 (C-3) ppm.

### Synthese von 1,4-Dihydroxybutan-2-on (98)



$M = 104.10 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3$ )

Nach AAV5, e)

5.3 g (15.2 mmol) 1-Hydroxy-4-(trityloxy)butan-2-on werden in 22 mL TFA gelöst und für  $\frac{1}{2}$  h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O zugegeben und extraktiv aufgearbeitet.

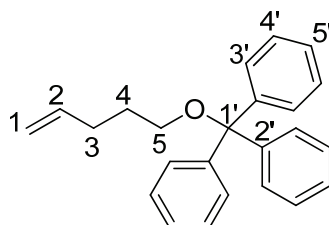
Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur (< 30°C) eingengt, in MeOH\* aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert.

**Ausbeute:** 1.1 g (71 %), als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.35 (s, 2H, H-1), 3.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-4), 2.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 212.2 (C-2), 67.7 (C-1), 56.4 (C-4), 40.4 (C-3) ppm.

### Synthese von ((Pent-4-en-1-yloxy)methantriyl)tribenzol (186)



M = 328.45 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O)

Nach AAV5, c)

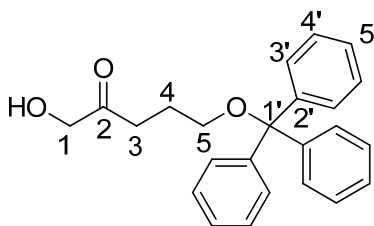
Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 5.0 g (58.1 mmol) 4-Penten-1-ol in 75 mL DCM\*, 17.8 g (63.9 mmol) Tritylchlorid, 6.5 g (63.9 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.3 g (2.1 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3 ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl <sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

**Ausbeute:** 14.9 g (78 %), als orange-gelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.82 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (m, 6H, H-4'), 7.31 (m, 9H, H-3', H-5'), 5.84 (m, 1H, H-2), 5.01 (m, 2H, H-1), 3.13 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-5), 2.21 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3), 1.77 (dq, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 2H, H-4) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-5-(trityloxy)pentan-2-on (190)



$M = 360.45 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3$ )

Nach AAV2

Zu einer Lösung von 4.5 g (13.8 mmol) 1-Hydroxy-5-(trityloxy)pentan-2-on in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (300/70/7 mL) wird bei RT eine Lösung aus 3.7 g (23.4 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (135/43 mL) getropft. Die Reaktion wird für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3 ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt.

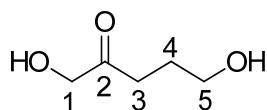
**Ausbeute:** 4.2 g (84 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub> =** 0.36 (Cy/EA, 2:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 (m, 6H, H-4'), 7.28 (m, 9H, H-3', H-5'), 4.22 (s, 2H, H-1), 3.16 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, H-5), 2.51 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-3), 1.96 (m, 2H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209.6 (C-2), 144.2 (C-2'), 128.7 (C-4'), 127.9 (C-3'), 127.1 (C-5'), 86.7 (C-1'), 68.2 (C-1), 62.5 (C-5), 35.4 (C-3), 24.2 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-5-Dihydroxypentan-2-on (99)



$M = 118.13 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, e)

1.0 g (2.8 mmol) 1-Hydroxy-5-(trityloxy)pentan-2-on werden in 7 mL TFA gelöst und für  $\frac{1}{2}$  h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die doppelte Menge H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O zugegeben und extraktiv aufgearbeitet.



Die wässrige Phase wird bei niedriger Temperatur (< 30°C) eingengt, in MeOH\* aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert.

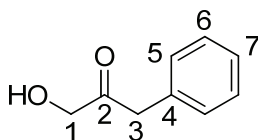
**Ausbeute:** 0.3 g (82 %), als farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (C/M, 5:1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.77 (s, 2H, H-1), 3.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-5), 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3), 1.91 (m, 2H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 204.4 (C-2), 60.8 (C-1), 52.2 (C-5), 30.4 (C-3), 26.9 (C-4) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-3-phenylpropan-2-on (54)



M = 150.17 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>)

*Nach AAV3*

Es werden 8.9 g (105.8 mmol) NaHCO<sub>3</sub> vorgelegt und 4.2 mL (0.4 mmol) einer wässrigen RuCl<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt. Die Suspension wird durch Zugabe von 12 mL H<sub>2</sub>O, 120 mL CH<sub>3</sub>CN und 120 mL EA (v/v 6:6:1) verdünnt und im Anschluss 130.0 g (211.6 mmol) Oxon<sup>®</sup> zugegeben. Die Mischung wird für ½ h bei 0 °C gerührt und dann 5.0 g (42.3 mmol) Allylbenzol zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt und nach vollständiger Umsetzung auf ein NaHCO<sub>3</sub> / Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Gemisch gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit EA extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Ausbeute:** 2.8 g (44 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (Cy/EA, 2:1)

*Nach AAV2*

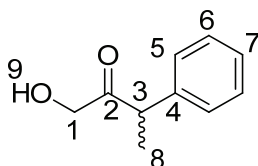
Zu einer Lösung von 5.0 g (42.3 mmol) Allylbenzol in Ac/H<sub>2</sub>O/HOAc (100/40/22 mL) wird bei RT eine Lösung aus 11.4 g (71.9 mmol) KMnO<sub>4</sub> in Ac/H<sub>2</sub>O (90/30 mL) getropft. Die Reaktion wird für 3.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf 1/3 des Volumens eingengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen Et<sub>2</sub>O verdünnt und mit NaHCO<sub>3 ges.</sub> neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingengt.

**Ausbeute:** 5.4 g (85 %), als gelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 4.30 (s, 2H, H-1), 3.73 (s, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.6 (C-2), 132.9 (C-4), 129.4 (s), 128.9 (C-6), 128.7 (C-5), 127.48 (C-7), 67.6 (C-1), 45.8 (C-3) ppm.

### Synthese von 1-Hydroxy-3-phenyl-butan-2-on (60)



$M = 164.20 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ )

Nach AAV2

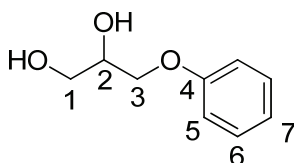
Zu einer Lösung von 0.8 g (6.0 mmol) But-3-en-2-yl-benzol in Ac/ $\text{H}_2\text{O}$ /HOAc (51/12/2.5 mL) wird bei RT eine Lösung aus 1.6 g (10.2 mmol)  $\text{KMnO}_4$  in Ac/ $\text{H}_2\text{O}$  (20/6.5 mL) getropft. Die Reaktion wird für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Aceton nachgewaschen und auf  $1/3$  des Volumens eingeeengt. Die Lösung wird im Anschluss mit dem doppelten Volumen  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt und mit  $\text{NaHCO}_{3\text{ges}}$  neutral gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt.

**Ausbeute:** 0.4 g (36 %), als gelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

$R_f =$  0.36 (C/M, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (m, 6H, H-5, H-6, H-7), 4.20 (s, 2H, H-1), 3.78 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-3), 3.04 (s, 1H, H-9), 1.49 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-8) ppm.

### Synthese von 3-Phenoxypropan-1,2-diol (151)



$M = 168.19 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, b)

Eine Suspension aus 15.0 g (99.9 mmol) 2-(Phenoxymethyl)oxiran in 250 mL H<sub>2</sub>O wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit. Die Reaktion verläuft quantitativ und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

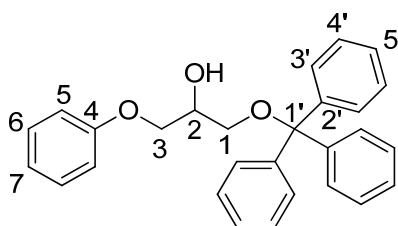
**Ausbeute:** 16.3 g (97 %), als farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (Cy/EA, 1:2)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (m, 2H, H-6), 6.98 (dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 1H, H-7), 6.92 (m, 2H, H-5), 4.11 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 4.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-3<sub>b</sub>, H-2), 3.83 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.74 (dd, *J* = 11.6, 6.1 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.5 (C-4), 129.6 (C-6), 121.4 (C-7), 114.7 (C-5), 70.7 (C-2), 69.1 (C-3), 63.8 (C-1) ppm.

### Synthese von 1-Phenoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol (158)



M = 410.50 g mol<sup>-1</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>)

Nach AAV5, c)

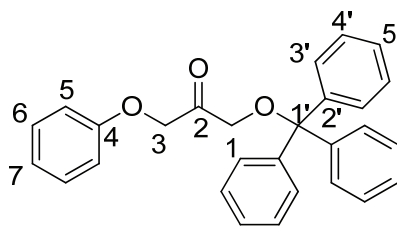
Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden bei 0 °C zu einer Lösung aus 2.5 g (35.0 mmol) 3-Phenoxypropan-1,2-diol in 75 mL DCM\*, 10.7 g (38.4 mmol) Tritylchlorid, 3.9 g (38.4 mmol) NEt<sub>3</sub> und 0.3 g (2.1 mmol) DMAP gegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach kompletter Umsetzung wird die Reaktion auf eine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>ges.</sub>-Lösung gegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit H<sub>2</sub>O und NaCl<sub>ges.</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**Ausbeute:** 6.4 g (58 %), als oranger Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.77 (Cy/EA, 1:2)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (m, 6H, H-4'), 7.34 (m, 9H, H-3', H-5'), 7.01 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 4.14 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.43 (dd, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 2H, H-2, H-3<sub>b</sub>), 2.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1) ppm.

## Synthese von 1-Phenoxy-3-(trityloxy)propan-2-on (167)



$M = 408.49 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, d), iii)

Eine Suspension aus 0.8 g (2.0 mmol) 1-Phenoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol, 2.0 g (6.3 mmol)  $\text{KMnO}_4$  und 3.0 g (34.5 mmol)  $\text{MnO}_2$  in 25 mL DCM werden über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit DCM nachgespült und mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  / brine gewaschen. Nach trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und entfernen des Lösemittels erhält man das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch aufgereinigt werden kann.

**Ausbeute:** 0.5 g (58 %), als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.41(Cy/EA, 8:1)

Nach AAV5, d)

5.0 g (12.2 mmol) 1-Phenoxy-3-(trityloxy)propan-2-ol werden in 60 mL DCM\* vorgelegt und der Lösung 15.0 g 4-Å Molekularsieb zugegeben. Unter Rühren werden bei RT 8.3 g (21.9 mmol) PDC zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird das Molsieb abgetrennt und die Reaktionsmischung mit 3 Teilen  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt. Die Suspension wird über Celite gefiltert und anschließend dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen.

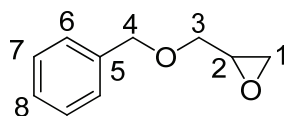
**Ausbeute:** 4.7 g (95 %), als hellgelber Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.55 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (m, 6H, H-4'), 7.34 (m, 14H, H-3', H-5', H-5, H-6, H-7), 4.87 (s, 2H, H-3), 4.10 (s, 2H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.6 (C-2), 157.8 (C-4), 146.9 (C-2'), 129.6 (C-6), 128.6 (C-4'), 127.5 (C-3'), 127.3 (C-5'), 121.7 (C-7), 114.7 (C-5), 82.1 (C-1'), 71.6 (C-3), 68.9 (C-1) ppm.

### Synthese von 2-((Benzyloxy)methyl)oxiran (136)



$M = 164.20 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ )

Nach AAV5, a)

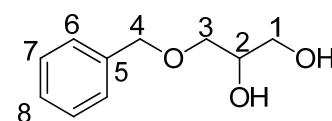
Eine Mischung aus 50 mL (40%, w/w) wässriger NaOH-Lösung, 11.1 g (120.0 mmol) Epichlorhydrin und 0.5 g (1.5 mmol) Tetrabutylammoniumbromid wird bei RT gerührt. 3.2 g (30.0 mmol) 3-Buten-2-ol werden unter Eiskühlung innerhalb 30 min zugetropft, sodass die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Nach Reaktionsende wird die NaOH-Lösung mit 50 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{NaCl}_{\text{ges.}}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und *i. Vak.* eingengt.

**Ausbeute:** 3.6 g (72 %), als hellgelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.17 (Cy/EA, 5:1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 4.60 (s, 2H, H-4), 3.77 (dd,  $J = 11.5, 3.1$  Hz, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.45 (dd,  $J = 11.4, 5.8$  Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.18 (m, 1H, H-2), 2.80 (dd,  $J = 5.0, 4.2$  Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 2.62 (dd,  $J = 5.1, 2.7$  Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>) ppm.

### Synthese von 3-(Benzyloxy)propan-1,2-diol (150)



$M = 182.22 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ )

Nach AAV5, b)

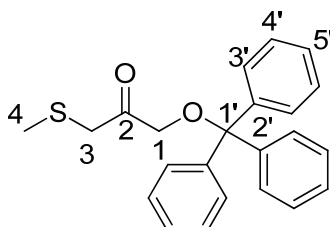
Eine Suspension aus 1.5 g (9.1 mmol) 2-((Benzyloxy)methyl)oxiran in 60 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wird über Nacht zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und vom Lösemittel befreit. Die Reaktion verläuft quantitativ und kann ohne weitere Aufreinigungsschritte weiter umgesetzt werden.

**Ausbeute:** 1.2 g (68 %), als gelbe Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**$R_f$**  = 0.23 (Cy/EA, 1:4)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 4.54 (s, 2H, H-4), 3.87 (m, 2H, H-1), 3.58 (ddd,  $J = 9.7, 8.3, 3.8$  Hz, 3H, H-2, H-3) ppm.

### Synthese von 1-(Methylthio)-3-(trityloxy)propan-2-on (207)



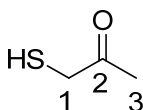
$M = 90.14 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$ )

Zu einer Suspension aus 0.4 g (6.0 mmol) NaSMe in 15 mL DCM\* bei  $-20^\circ\text{C}$  werden portionsweise 1.4 g (4.0 mmol) 1-Chlor-3-(trityloxy)propan-2-on gegeben. Die Reaktion wird 3 h bei  $-20^\circ\text{C}$  gerührt, im Anschluss auf RT gebracht und auf eine gesättigte NaCl-Lösung gegeben. Die organische Phase wird separiert und die Wässrige dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 1.4 g (95 %), als hellbeiger Feststoff.

**$R_f$**  = 0.88 (CE 2:1)

### Synthese von 1-Mercapto-2-propanon (229)

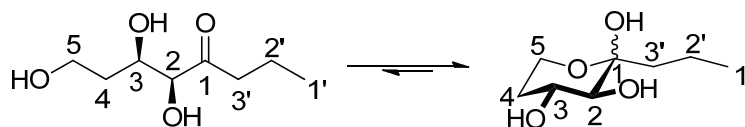


$M = 90.14 \text{ g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_3\text{H}_6\text{OS}$ )

Eine Lösung aus 54 mmol ( ) Natriumhydrogensulfid in einem Gemisch aus  $\text{H}_2\text{O}$  und EtOH (3mL/3mL) wird auf  $10^\circ\text{C}$  gekühlt. Innerhalb 10 min. werden zur Lösung 27 mmol ( ) Chloraceton gegeben und die Reaktion auf RT gebracht. Nach Reaktionsende werden 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingengt.

**Ausbeute:** 0.8 g (33 %) als hellbraune Flüssigkeit.

## Synthese von (5*S*,6*R*)-5,6,8-Trihydroxyoctan-4-on (252)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-pentan-2-on: 153.2 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 75 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>4</sub> 200.0980.

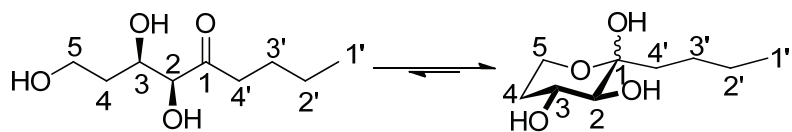
**Produktverhältnis:** α-Anomer (5%): offenkettig (34%): β-Anomer (67%).

**Offenkettig:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.29 (m, 1H, *H*-2), 4.27 (m, 1H, *H*-3), 3.73 (m, 2H, *H*-5), 2.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, *H*-3'), 1.85 (m, 2H, *H*-4), 1.60 (m, 2H, *H*-2'), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, *H*-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 215.2 (C-1), 79.2 (C-2), 68.4 (C-3), 58.3 (C-5), 40.4 (C-3'), 35.1 (C-4), 16.5 (C-2'), 12.9 (C-1') ppm.

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.87 (m, 2H, *H*-3, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.65 (m, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, *H*-2), 1.97 (m, 1H, *H*-4<sub>eq</sub>), 1.73 (m, 2H, *H*-3') 1.62 (m, 1H, *H*-4<sub>a</sub>), 1.38 (m, 2H, *H*-2'), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, *H*-1) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 99.5 (C-1), 74.8 (C-2), 68.2 (C-3), 58.5 (C-5), 39.8 (C-3'), 32.8 (C-4), 15.6 (C-2'), 13.6 (C-1') ppm.

**α-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, *H*-2) ppm.

## Synthese von (3*R*,4*S*)-1,3,4-Trihydroxynonan-5-on (250)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-hexan-2-on: 174.2 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 76 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na 213.1103, gemessen 213.1091.

**Produktverhältnis:** α-Anomer (5%), offenkettig (41%), β-Anomer (54%).

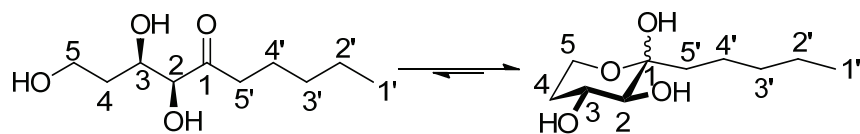
**Offenkettig:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.36 (m, 1H, *H*-2), 4.33 (m, 1H, *H*-3), 3.81 (dt, *J* = 2.4 Hz, 6.2 Hz, 2H, *H*-5), 2.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-4'), 1.92 (m, 2H, *H*-4), 1.63 (m, 2H, *H*-3'), 1.40 (m, 2H, *H*-2'), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, *H*-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 215.4 (C-1), 79.3 (C-2), 68.6 (C-3), 58.4 (C-5), 38.3 (C-4'), 35.2 (C-4), 25.1 (C-3'), 21.7 (C-2'), 13.1 (C-1') ppm.

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.94 (m, 2H, *H*-3, *H*-5<sub>a</sub>), 3.72 (m, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.37 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-2), 2.04 (m, 1H, *H*-4<sub>eq</sub>), 1.78 (m, 1H, *H*-4') 1.68 (m, 1H, *H*-4<sub>a</sub>), 1.42 (m, 1H, *H*-4'), 1.40 (m, 2H, *H*-3'), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H*-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 99.60 (C-1), 75.0 (C-2), 68.4 (C-3), 58.6 (C-5), 37.3 (C-4'), 32.9 (C-4), 24.4 (C-3'), 22.4 (C-2'), 13.3 (C-1') ppm.

**α-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H*-2) ppm.



## Synthese von (3*R*,4*S*)-1,3,4-Trihydroxydecan-5-on (253)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-heptan-2-on: 195.3 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 50 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na 227.1259, gemessen 227.1251.

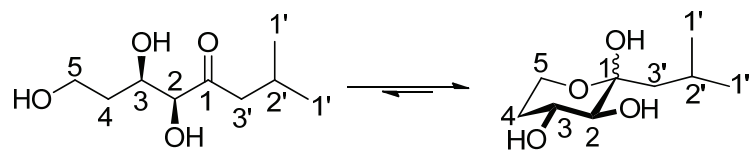
**Produktverhältnis:** α-Anomer (4%): offenkettig (34%), β-Anomer (62%).

**Offenkettig:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.34 (m, 1H, *H*-2), 4.32 (m, 1H, *H*-3), 3.81 (td, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 2H, *H*-5), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-5'), 1.92 (m, 2H, *H*-4), 1.66 (m, 2H, *H*-4'), 1.45 (dt, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 4H, *H*-2', *H*-3'), 0.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H, *H*-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 215.3 (C-1), 79.3 (C-2), 68.6 (C-3), 58.4 (C-5), 38.5 (C-5'), 35.2 (C-4), 30.7 (C-4'), 22.7 (C-3'), 21.8 (C-2'), 13.3 (C-1') ppm.

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.94 (m, 2H, *H*-3, *H*-5<sub>a</sub>), 3.71 (ddd, *J* = 11.2, 7.0, 4.7 Hz, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.37 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-2), 2.04 (m, 1H, *H*-4<sub>eq</sub>), 1.79 (m, 3H, *H*-5', *H*-4<sub>a</sub>), 1.37 (m, 6H, *H*-4', *H*-3', *H*-2'), 1.01 – 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H*-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 99.6 (C-1), 75.0 (C-2), 68.4 (C-3), 58.6 (C-5), 37.6 (C-5'), 33.0 (C-4), 31.4 (C-4'), 21.9 (C-2'), 13.4 (C-1') ppm.

**α-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H*-2) ppm.

## Synthese von (5*S*,6*R*),5,6,8-Trihydroxy-2-methyloctan-4-on (254)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24-48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-4-methylpentan-2-on: 174.2 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 28 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.52 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>4</sub> 213.1103.

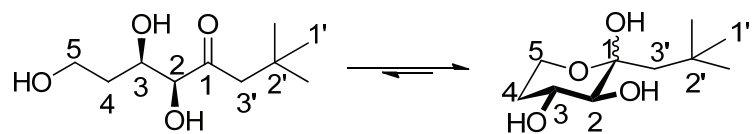
**Produktverhältnis:** α-Anomer (<1%), offenkettig (87%), β-Anomer (13%).

**Offenkettig:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.35 (m, 2H, *H*-2, *H*-3), 3.81 (m, 2H, *H*-5), 2.61 (qd, *J* = 16.6, 7.0 Hz, 2H, *H*-3'), 2.20 (td, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H, *H*-2'), 1.92 (m, 2H, *H*-4), 0.99 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 214.8 (C-1), 79.5 (C-2), 68.4 (C-3), 58.4 (C-5), 47.4 (C-3'), 35.3 (C-4), 24.2 (C-2'), 21.8 (C-1') ppm.

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.94 (m, 2H, *H*-3, *H*-5<sub>a</sub>), 3.72 (m, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.38 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-2), 2.04 (m, 1H, *H*-4<sub>eq</sub>), 1.73 (m, 3H, *H*-3', *H*-4<sub>a</sub>), 1.02 (m, 6H, *H*-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 100.0 (C-1), 75.3 (C-2), 66.8 (C-3), 48.9 (C-5), 46.0 (C-3'), 32.9 (C-4), 23.7 (C-2'), 21.7 (C-1') ppm.

**α-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, *H*-2) ppm.

## Synthese von (5S,6R)-5,6,8-Trihydroxy-2,2dimethyloctan-4-on (255)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24-48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-on: 195.3 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 50 mM, pH = 8.5

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 25 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

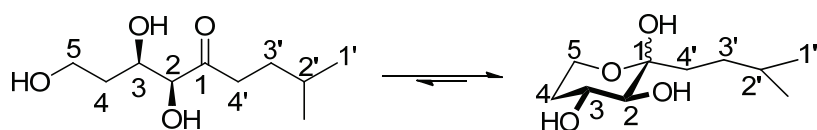
**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub> 227.1259.

**Produktverhältnis:** keine Angabe möglich.

**Offenkettig:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.13 (m, 2H, H-2, H-3), 3.89 (m, m, 2H, H-5), 2.31 (s, 2H, H-3'), 1.95 (m, 2H, H-4), 1.09 (s, 9H, H-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 206.1 (C-1), 89.7 (C-2), 69.6 (C-3), 56.9 (C-5), 49.0 (C-3'), 35.2 (C-2'), 30.7 (C-4), 22.7 (C-1') ppm.

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.01 (m, 2H, H-3, H-5<sub>a</sub>), 3.78 (m, 1H, H-5<sub>eq</sub>), 2.09 – 1.98 (m, 5H), 2.04 (m, 1H, H-4<sub>eq</sub>), 1.09 (s, 9H, H-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 97.7 (C-1), 76.2 (C-2), 69.6 (C-3), 57.9 (C-5), 49.0 (C-3'), 33.0 (C-4), 29.21 (C-1'), 29.1 (C-2') ppm.

## Synthese von (3*R*,4*S*)-1,3,4-Trihydroxy-8-methylnonan-5-on (256)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24-48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-5-methylhexan-2-on: 174.3 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 25 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub> 227.1259.

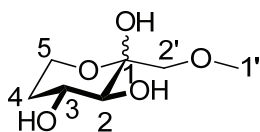
**Produktverhältnis:** α-Anomer (5%), offenkettig (54%), β-Anomer (41%).

**Offenkettig:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.27 (m, 2H, *H*-2, *H*-3), 3.73 (m, 2H, *H*-5), 2.65 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, *H*-4'), 1.88 (m, 4H, *H*-3', *H*-4), 1.48 (m, 1H, *H*-2'), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H, *H*-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 215.6 (C-1), 79.3 (C-2), 68.6 (C-3), 58.4 (C-5), 36.7 (C-4'), 35.2 (C-4), 31.9 (C-3'), 27.1 (C-2'), 21.6 (C-1') ppm.

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.86 (m, 2H, *H*-3, *H*-5<sub>a</sub>), 3.64 (m, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-2), 1.96 (ddd, *J* = 11.1, 5.1, 2.1 Hz, 1H, *H*-4<sub>eq</sub>), 1.75 (m, 1H, *H*-4'), 1.61 (m, 1H, *H*-4<sub>a</sub>), 1.54 (m, 4H, *H*-2', *H*-3', *H*-4'), 0.88 (t, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 6H, *H*-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 99.7 (C-1), 75.0 (C-2), 68.4 (C-3), 58.6 (C-5), 35.5 (C-4'), 33.0 (C-4), 31.16 (C-3'), 27.72 (C-2'), 21.89 (C-1') ppm.

**α-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, *H*-2) ppm.

## Synthese von (3*S*,4*R*)-3,4,6-Trihydroxy-1-methoxyhexan-2-on (257)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24-48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-on: 156.2 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 89 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

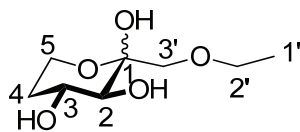
**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>Na 215.0895, gemessen 215.0892 (extra Methylgruppe aus MeOH).

**Produktverhältnis:** α-Anomer (<1%), β-Anomer (99%).

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.98 (m, 2H, *H*-3, *H*-5<sub>a</sub>), 3.78 (m, 1H, *H*-5<sub>eq</sub>), 3.70 (m, 1H, *H*-2), 3.49 (m, 5H, *H*-1', *H*-2'), 2.07 (m, 1H, *H*-4<sub>eq</sub>), 1.72 (m, 1H, *H*-4<sub>a</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 97.8 (C-1), 74.0 (C-2'), 72.6 (C-1'), 68.2 (C-3), 59.0 (C-5), 58.8 (C-2), 32.9 (C-4) ppm.

**α-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, *H*-2) ppm.

## Synthese von (3S,4R)-1-Ethoxy-3,4,6-trihydroxyhexan-2-on (258)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24-48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Ethoxy-3-hydroxypropan-2-on: 177.0 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 82 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

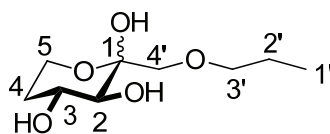
**R<sub>f</sub>** = 0.49 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>Na 215.0895, gemessen 215.0902.

**Produktverhältnis:** α-Anomer (<1%), β-Anomer (99%).

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.97 (m, 2H, H-3, H-5<sub>a</sub>), 3.77 (m, 1H, H-5<sub>eq</sub>), 3.69 (m, 3H, H-2, H-2'), 3.51 (m, 2H, H-3'), 2.05 (m, 1H, H-4<sub>eq</sub>), 1.72 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 97.9 (C-1), 72.7 (C-3'), 71.7 (C-2'), 68.2 (C-3), 67.4 (C-2), 58.7 (C-5), 32.8 (C-4), 14.1 (C-1') ppm.

## Synthese von (3*S*,4*R*)-3,4,5-Trihydroxy-1-propoxyhexan-2-on (259)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24-48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-3-propoxypropan-2-on: 198.2 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 28 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

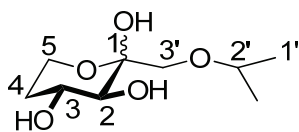
**R<sub>f</sub>** = 0.42 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na 229.1052, gemessen 229.1053.

**Produktverhältnis:** α-Anomer (<1%), β-Anomer (99%).

**β-anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.96 (m, 2H, H-3, H-5<sub>a</sub>), 3.76 (ddd, J = 11.8, 5.1, 1.3 Hz, 1H, H-5<sub>eq</sub>), 3.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-2), 3.59 (m, 2H, H-4'), 3.50 (dd, J = 9.9, 8.5 Hz, 2H, H-3'), 2.04 (m, 1H, H-4<sub>eq</sub>), 1.73 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 1.66 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H, H-2'), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 97.9 (C-1), 73.6 (C-2), 72.7 (C-3'), 71.9 (C-4'), 68.3 (C-3), 58.7 (C-5), 32.8 (C-4), 21.9 (C-2'), 9.8 (C-1') ppm.

## Synthese von (3*S*,4*R*)-3,4,6-Trihydroxy-1-isopropoxyhexan-2-on (260)



Nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24-48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-Hydroxy-3-isopropoxypropan-2-on: 198.2 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 30 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

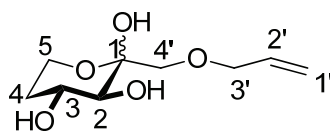
**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na 229.1052, gemessen 229.1053.

**Produktverhältnis:** α-Anomer (<1%), β-Anomer (99%).

**β-anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.99 (m, 2H, H-3, H-5<sub>a</sub>), 3.79 (m, 3H, H-3', H-5<sub>eq</sub>), 3.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-2'), 3.52 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1H, H-2), 2.05 (ddd, J = 6.9, 5.1, 2.5 Hz, 1H, H-4<sub>eq</sub>), 1.72 (ddd, J = 24.5, 13.0, 5.3 Hz, 1H, H-4<sub>a</sub>), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H, H-1') ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 98.1 (C-1), 73.6 (C-2), 72.7 (C-2'), 69.8 (C-3'), 68.4 (C-3), 58.8 (C-5), 32.9 (C-4), 21.1 (C-1') ppm.



## Synthese von (3S,4R)-1-(Allyloxy)-3,4,5-trihydroxyhexan-2-on (261)



### Ansatz nach AAV6

Zu einer Lösung mit Donor- und Akzeptorsubstrat (150 mM / 100 mM) in GlyGly-Puffer (50 mM, pH 8.5) wird das entsprechende lyophilisierte Fructose 6-Phosphate Aldolase Pulver (20 mg) gegeben und für 24-48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (C/M, 15:1-5:1).

1-(Allyloxy)-3-hydroxypropan-2-on: 195.2 mg

1-Hydroxy-propanal: 1.0 mL

GlyGly-Puffer: 9.0 mL

Total Vol.: 10 mL

**Ausbeute:** 45 % als farblose Flüssigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (C/M, Gradient, 15:1 → 5:1)

**ESI-MS:** m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>Na 227.0895, gemessen 227.0899 (extra Methylengruppe aus MeOH).

**Produktverhältnis:** α-Anomer (1%), β-Anomer (99%).

**β-Anomer:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.03 (m, 1H, H-2'), 5.40 (m, 2H, H-1'), 4.16 (dd, J = 5.9, 1.2 Hz, 2H, H-3'), 4.02 (m, 2H, H-3, H-5<sub>a</sub>), 3.78 (m, 1H, H-5<sub>eq</sub>), 3.73 (d, 1H, H-2), 3.52 (m, 2H, H-4'), 2.05 (ddd, J = 11.2, 5.0, 2.1 Hz, 1H, H-4<sub>eq</sub>), 1.72 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 134.0 (C-2'), 118.5 (C-1'), 98.0 (C-1), 72.8 (C-2), 72.5 (C-3'), 71.6 (C-4'), 68.3 (C-3), 58.9 (C-5), 32.9 (C-4) ppm.

---

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] a) H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920. b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503. c) N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168. d) N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2466; e) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127; f) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737; e) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- [2] T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1406.
- [3] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, No.1.
- [4] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- [5] M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5747.
- [6] G. W. A. Fowles, D. A. Rice, J. D. Wilkins, *J. Chem. Soc. (A)* **1971**, 1920.
- [7] a) W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767. b) W. Oppolzer, C. Starkemann, *Tet. Lett.* **1992**, 33, 2442.
- [8] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586.
- [9] a) S. Masamune, T. Sato, B. Kim, T. A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8279; b) M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tet. Lett.* **1986**, 27, 4721.
- [10] S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1455.
- [11] T. Mukaiyama, *Aldrichimica Acta* **1996**, 29, 59.
- [12] a) T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570; b) K. Ishimaru, K. Monda, Y. Yamamoto, K.-Y. Akiba, *Tetrahedron* **1998**, 54, 727; c) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2363; d) K. Mikami, S. Matsukawa, M. Nagashima, H. Funabashi, H. Morishima, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 579; e) R. A. Singer, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 927; f) E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837; g) K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4077.
- [13] a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5814; b) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, c. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893; c) S.

---

Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Chem. Lett.* **1999**, 71; d) S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8739.

[14] a) S.-I. Kiyooka, *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, 17, 245; b) E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907; c) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 439; d) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041.

[15] a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405; b) A. Yanagisawa Y. Matsumoto, H. Nakashima, K. Asakawa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9319.

[16] a) P. Buehle, T. Rudolph (Merck Patent GmbH, Germany) WO143736, **2012**; b) A. Grun, W. Stoll (J. R. Geigy A.-G.) WO1941-420424, 1945; c) R. M. Moriarty, B. A. Berglund, R. Penmasta, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6065; d) F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 2431; e) B. Raduchel, *Synthesis* **1980**, 292; f) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 338; g) N. Yoshikawa, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2556; h) T. Hashiyama, K. Morikawa; K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1992**, 75, 5067; i) The Merck Index, 13th ed.; Merck: Whitehouse Station, NJ, **2001**; j) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformation*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, **1999**; k) M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*; ACS Monograph; American Chemical Society: Washington, DC, **1990**.

[17] Q. K. Fang, Z. Han, P. Grover, D. Kessler, C. H. Senanayake, S. A. Wald, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3659.

[18] O. B. Wallace, D. W. Smith, M. S. Deshpande, C. Polson, K. M. Felsenstein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1203.

[19] a) R. Uchida, K. Shiomi, J. Inokoshi, R. Masuma, T. Kawakubo, H. Tanaka, Y. Iwai, S. Omura, *Antibiot.* **1996**, 49, 932; b) M. B. Andrus, E. J. Hicken, J. C. Stephens, D. K. Bedke, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8651.

[20] W. R. Roush, K. Briner, B. S. Kesler, M. Murphy, D. J. Gustin, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6098

[21] a) P. Hoyos, J.-V. Sinisterra, F. Molinari, A. R. Alcantara, P. D. de Maria, *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 288; b) A. S. Demir, H. Hamamci, O. Sesenoglu, R. Neslihanoglu, B. Asikoglu, D. Capanoglu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6447; P. Hoyos, M. Fernandez, J.-V. Sinisterra, A. R. Alcantara, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7632.

[22] Y. Sakata, Y. Katayama, Y. Ishii, *Chem. Lett.* **1992**, 4, 671; b) S. I. Murahashi, T. Saito, H. Hanaoka, Y. Murakami, T. Naota, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2929.

[23] K. T. Finley, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 573.

- 
- [24] T. Hashiyama, K. Morikawa, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067.
- [25] a) G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* 1974, *49*, 4319; b) T. Takai, T. Yamada, O. Rhode, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 281.
- [26] T. Tsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *69*, 645.
- [27] R. M. Moriarty, H. Hu, S. C. Gupta, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1283; b) A. K. El-Qisairi, H. A. Qaseer, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *659*, 50.
- [28] R. Hekmatshoar, M. M. Heravi, Y. S. Beheshtiha, F. Faridbod, *Mon. Chem.* **2002**, *133*, 195.
- [29] F. A. Davis, B. C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.
- [30] J. Streuff, *Synlett* **2013**, *24*, 276.
- [31] a) O. A. Hamed, A. El-Qisairi, H. Qaseer, E. M. Hamed, P. M. Henry, D. P. Becker, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2699; b) A. K. El-Qisairi, H. A. Qaseer, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *659*, 50.
- [32] J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovsli, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661.
- [33] N. S. Srinivasan, D. G. Lee, *Synthesis* **1979**, 520.
- [34] a) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123; b) B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2403; c) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 8287; d) B. Plietker, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919; e) B. Plietker, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3453.
- [35] a) M. Pohl, B. Lingen, M. Müller, *Chem. Eur. J.* 2002, *8*, 5289; b) M. Pohl, G. A. Sprenger, M. Müller, *Curr. Opin. in Biotechnol.* **2004**, *15*, 335; c) D. Gocke, L. Walter, E. Gauchenova, G. Kolter, M. Knoll, C. L. Berthold, G. Schneider, J. Pleiss, M. Müller, M. Pohl, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 406; d) A. S. Demir, P. Ayhan, S. Betül Sopaci, *Clean* **2007**, *35*, 406.
- [36] a) F. Jordan, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 184; b) M. Knoll, M. Müller, J. Pleiss, M. Pohl, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1928.
- [37] a) A. Cosp, C. Dresen, M. Pohl, L. Walter, C. Röhr, M. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 759; b) P. Dominguez de Maria, M. Pohl, D. Gocke, H. Gröger, H. Trauthwein, T. Stillger, L. Walter, M. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2940; c) A. S. Demir, P. Ayhan, C. Igdir, A. N. Duygu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6509; d) A. S. Demir, O. Sesenoglu, P. Dünkemann, M. Müller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2047.
- [38] A. J. Smallridge, M. A. Trewhella, K. A. Wilkinson, US 7178332 B2, **2007**; b) A. J. Smallridge, M. A. Trewhella, K. A. Wilkinson, US 7063969 B2, **2006**. J. A. McCourt, R. G. Duggleby, *Trends Biochem. Sci.* 2005, *30*, 222; S. Engel, M. Byazmensky, S. Geresh, Z. Barak, D. M. Chipman,

---

Biotechnol. Bioeng. 2003, 83, 833; S. Engel, M. Byazmenskiy, D. Berkovich, Z. Barak, D. M. Chipman, Biotechnol. Bioeng. 2004, 88, 825.

[39] a) A. Liese, K. Seebach, C. Wandrey, *Industrial Biotransformations*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**; b) K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer: Verlag, **2004**; c) V. Gotor-Fernández, R. Brieva, V. Gotor, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, 40, 111.

[40] a) P. Hoyos, P. Diminguez de maria, J. V. Sinisterra, *Biotechnology Research: Technology and Applications*; Nova Science Publishers, Inc.: New York, pp. 97, **2009**; b) G. E. Jeromin, M. Bertau, *Bioorganikum*, Wiley-VCH: Weinheim **2005**.

[41] Y. Ahn, S. Ko, M. J. Kim, J. Park, *Coord. Chem. Rev* **2008**, 252, 647.

[42] a) Y. Shvo, D. Czarkie, Y. Rahamim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7400; b) A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J. E. Backvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1211; c) Comas-Vives et. al. *Organometallics* 2007, 26, 4135; d) B. L. Conley, M. K. Pennington-Boggio, E. Boz, T. J. Williams, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2294.

[43] a) J. D. Carballeira, M. A. Quezada, P. Hoyos, Y. Simeo, M. J. Hernaiz, A. R. Alcantara, J. V. Sinisterra, *Biotechnol. Adv.* **2009**, 27, 686; b) D. Gaménara, P. Dominguez de Maria, *Biotechnol. Adv.* **2009**, 27, 278; c) K. Goldberg, K. Schroer, S. Lütz, A. Liese, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 76, 249; d) K. Goldberg, K. Schroer, S. Lütz, A. Liese, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 76, 237; e) S. M. A. De Wildeman, T. Sonke, H. E. Schoemaker, O. May, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1260; f) J. Steinreiber, K. Faber, H. Griengl, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8060.

[44] A. K. Samland, G. A. Sprenger, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, 71, 253.

[44a] a) W.-D. Fessner, *GIT Fachz. Lab.* **1992**, 36, 471; b) W.-D. Fessner, C. Walter, *Top. Curr. Chem.* **1996**, 184, 97; c) W.-D. Fessner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 85.

[46] a) F. Effenberger, V. Null, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1211; b) I. Dragutan, V. Dragutan, C. Mitán, H. C.M. Vosloo, L. Delaude, A. Demonceau, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 699; c) J. A. Castillo, J. Calveras, J. Casas, M. Mitjans, M. P. Vinardell, T. Parella, T. Inoue, G. A. Sprenger, J. Joglar, P. Clapes, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6067-6070.

[47] M. Wolberg, B. H. N. Dassen, M. Schürmann, S. Jennewein, M. G. Wubbolts, H. E. Schoemaker, D. Mink, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1751.

[48] a) J. A. Castillo, J. Calveras, J. Casas, M. Mitjans, M. P. Vinardell, T. Parella, T. Inoue, G. A. Sprenger, J. Joglar, P. Clapés, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6067; b) A. L. Concia, C. Lozano, J. A. Castillo, T. Parella, J. Joglar, P. Clapés, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3808; c) W.-D. Fessner, V. Helaine, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, 12, 574.

- 
- [49] a) S. Inoue, K. Kitajima, Y. Inoue, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 24341; b) T. Angata, A. Varki, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 439; c) G. Blix, E. Lindberg, L. Odin, I. Werner, *Nature* **1955**, 175, 340.
- [50] P. Clapes, W.-D. Fessner, G. A. Sprenger, A. K. Samland, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 154.
- [51] U. Schörken, S. Thorell, M. Schürmann, J. Jia, G. A. Sprenger, G. Schneider, *Eur. J. Biochem.* **2001**, 268, 2408.
- [52] N. Phung, *Dissertation: Chemo-enzymatische asymmetrische Synthesen mit DHAP-Aldolasen*, **2004**.
- [53] a) G. J. Thomson, G. J. Howlett, A. W. Ashcroft, A. Berry, *Biochem. J.* **1998**, 331, 437; b) M. Schümperli, *Dissertation: The System of Biotransformations: Multi-Enzyme Reaction Engineering for One-Pot Synthesis of Vicinal Diols*, 2008; c) M. Schümperli, R. Pellaux, S. Panke, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 75, 33.
- [54] a) M. Schürmann, G. A. Sprenger, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 11055; b) I. Sanchez-Moreno, J. F. Garcia-Garcia, A. Bastida, E. Garcia-Junceda, *Chem. Commun.* **2004**, 14, 1634.
- [55] a) M. D. Bednarski, E. S. Simon, N. Bischofberger, W.-D. Fessner, M. J. Kim, W. Lees, T. Saito, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 627; b) G. Guanti, L. Banfi, M. T. Zannetti, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3181; c) L. Espelt, T. Parella, J. Bujons, C. Solans, J. Joglar, A. Delgado, P. Clapés, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4887.
- [56] a) M. Schürmann, G. A. Sprenger, *J. Mol. Catal. B: Enzyme* 19-20 **2002**, 247; b) M. Sugiyama, Z. Hong, P.-H. Liang, S. M. Dean, L. J. Whalen, W. A. Greenberg, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14188; c) X. Garrabou, J. A. Castillo, C. Guérard-Hélaine, T. Parella, J. Joglar, M. Lemaire, P. Clapés, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5521.
- [57] B. L. Horecker, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 47965.
- [58] S. Thorell, M. Schürmann, G. A. Sprenger, G. Schneider, *J. Mol. Biol.* **2002**, 319, 161.
- [59] M. Rale, S. Schneider, G. A. Sprenger, A. K. Samland, W.-D. Fessner, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2623.
- [60] a) G. A. Sprenger, U. Schörken, G. Sprenger, H. Sahm, *J. Bacteriol.* **1995**, 177, 5930; b) J. Jia, W. Huang, U. Schörken, H. Sahm, G. A. Sprenger, Y. Lindqvist, G. Schneider, *Structure* **1996**, 4, 715.
- [61] a) A. K. Samland, G. A. Sprenger, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2009**, 41, 1482; b) J. Jia, U. Schörken, Y. Lindqvist, G. A. Sprenger, G. Schneider, *Protein Sci.* **1997**, 6, 119.

- 
- [62] S. Schneider, T. Sandalova, G. Schneider, G. A. Sprenger, A. K. Samland, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 30064.
- [63] S. Schneider, *Dissertation: Änderung der Substratspezifität von Transaldolasen*, **2010**.
- [64] a) M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8648; b) X. M. He, G. Agnihotri, H. W. Liu, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4615.
- [65] a) A. Kirschning, M. Jesberger, K.U. Schöning, *Synthesis* **2001**, 4, 507; b) A. Trefzer, J. A. Salas, A. Bechthold, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 283; c) R. E. Babine, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5791; d) S. Hatakeyama, K. Sakurai, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4485; e) G. Berti, P. Caroti, G. Catelani, L. Monti, *Carbohydr. Res.* **1983**, 124, 35.
- [66] P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, Wiley-VCH: Weinheim, **1996**; H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, Hirzel, **1998**.
- [67] a) J. S. Thorson, T. J. Hosted Jr., J. Jiang, J. B. Biggins, J. Ahlert, *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 139; b) A. C. Weymouth-Wilson, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 99.
- [68] C. J. Thibodeaux, C. E. Melançon III, H.-w. Liu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9960.
- [69] U. Graefe, *Biochemie der Antibiotika*, Spektrum Akademischer Verlag, GmbH Heidelberg, Berlin, New York, **1992**.
- [70] a) K. Kefurt, Z. Kefurtova, J. Jary, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 1035; b) K. Kefurt, K. Capek, J. Capkova, Z. Kefurtova, J. Jary, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 2985; c) K. Kefurt, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1966**, 31, 1803.
- [71] a) S. Signorella, L. F. Sala, *Rev. Roum. Chim.* **1998**, 43, 41; b) H. Priestap, J. Bonafede, E. A. Ruveda, *Phytochemistry* **1977**, 16, 1579.
- [72] a) D.-C. Ha, D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4489; b) D. J. Hart, D.-C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5493.
- [73] a) P. DeShong, J. M. Leginus, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5355; b) P. DeShong, C. M. Dicken, J. M. Leginus, R. R. Whittle, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5598.
- [74] a) R. R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 415; b) R. R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 250.
- [75] a) F. P. J. T. Rutjes, T. M. Kooistra, H. Hiemstra, H. E. Schoemaker, *Synlett* **1998**, 192; b) B. Schmidt, T. Sattelkau, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12991.
- [76] F. E. McDonald, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3103.
-



- 
- [77] T. Itoh, A. Yoshinaka, T. Sato, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1985**, 1679.
- [78] a), G. R. Hobbs, M. D. Lilly, N. J. Turner, J. M. Ward, A. J. Willets, J. M. Woodley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 165; b) L. Hecquet, J. Bolte, C. Demuynek, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8223; c) W.-D. Fessner, C. Goße, G. Jaeschke, O. Eyrisch, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 125; d) W.-D. Fessner, C. Walter, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 184, 97; e) W.-D. Fessner, C. Goße, G. Jaeschke, O. Eyrisch, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 125.
- [79] a) V. Kren, L. Martinkova, *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1303; b) V. Kren, T. Rezanka, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, 120, 9960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9814.
- [80] C. J. Thibodeaux, C. E. Melancon III, H.-w. Liu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9814.
- [81] A. Kirschning, M. Jesberger, K. U. Schoening, *Synthesis* **2001**, 507.
- [82] R. M. de Lederkremer, C. Marino, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2008**, 61, 143.
- [83] a) A. K. Samland, M. Rale, G. A. Sprenger, W.-D. Fessner, *ChemBioChem* **2011**, 12, 1454; b) S. Schneider, M. Gutiérrez, T. Sandalova, G. Schneider, P. Clapés, G. A. Sprenger, A. K. Samland, *ChemBioChem* **2010**, 11, 681.
- [84] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4150.
- [85] a) R. V. Stevens, K. T. Chapman, H. N. Weller, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2030; b) R. V. Stevens, K. T. Chapman, C. A. Stubbs, W. W. Tam, K. F. Albizati, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4647.
- [86] a) N. O. Nwaukwa, P. M. Keehn, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 35; b) M. Schneider, J. V. Weber, P. Faller, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 364.
- [87] P. S. G. Tassignon, D. de Wit, T. C. de Rijk, L. F. De Buyck, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11863.
- [88] S. Rozen, Y. Bareket, M. Kol, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8169.
- [89] S. Sakaguchi, D. Kikuchi, Y. Ishii, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1997**, 70, 2561.
- [90] a) H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 539; b) S. Kanemoto, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, 59, 105.
- [91] J. B. Arterburn, *Tetrahdron* **2001**, 57, 9765.
- [92] a) K. Saigo, A. Morikawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 145; b) K. Saigo, A. Morikawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1976**, 49, 1656; c) Y. Ueno, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 50, 4597.



- 
- [93] C. Bonini, L. Chiummiento, M. Funicello, P. Lupattelli, M. Pullez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 80.
- [94] a) T. Strassner, M. Busold, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 672; b) S. Wolfe, C. F. Ingold, R. U. Lemieux, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 938; c) S. Wolfe, C. F. Ingold, *J. Am. Soc.* **1981**, 103, 940.
- [95] C. Schmölzer, M. Fischer, W. Schmid, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4886.
- [96] R. Brückner, in *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Elsevier, Heidelberg **2004**, S. 456.
- [97] T. Takai, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 1499.
- [98] S.-I. Murahashi, T. Naota, H. Hanaoka, *Chem. Lett.* **1993**, 1767.
- [99] F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, 3, 249.
- [100] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719.
- [101] a) M. Pohl, G. A. Sprenger, M. Müller, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2004**, 15, 335; b) J. Sukuraman, U. Hanefeld, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 530; c) D. Yi, T. Saravanan, T. Devamani, F. Charmantray, L. Hecquet, W.-D. Fessner, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 480.
- [102] a) T. Matsumoto, H. Yamamoto, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4829; b) T. Matsumoto, M. Ohishi, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 603.
- [103] D. Seebach, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1979**, 18, 239.
- [104] H.-J. Krause, DE 2732714 A1, **1979**.
- [105] a) J. Balint, G. Egri, A. Kolbert, C. Dianoczky, E. Fogassy, L. Novak, L. Poppe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4017; b) S. Casati, E. Santaniello, P. Ciuffreda, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 395; c) T. Tsujigami, T. Sugai, H. Ohta, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2543; d) V. Waagen V. Partali, I. Hollingsaeter, M. S. S. Huang, T. Anthonsen, *Acta Chem. Scand.* **1994**, 48, 506.
- [106] a) J. Balint, G. Egri, A. Kolbert, C. Dianoczky, E. Fogassy, L. Novak, L. Poppe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4017; b) E. Cesarotti, P. Antognazza, M. Pallavicini, L. Villa, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2344.
- [107] P. Ferraboschi, S. R. Elahi, E. Verza, F. M. Rivolta, E. Santaniello, *Synlett* **1996**, 1176.
- [108] T. Tsujigami, T. Sugai, H. Ohta, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2543.
- [109] a) V. Waagen, V. Partali, I. Hollingsaeter, M. S. S. Huang, T. Anthonsen, *Acta Chem. Scand.* **1994**, 48, 506; b) J. Van der Louw, J. L. Van der Baan, C. M. D. Komen, A. Knol, F. J. J. De Kanter, F. Bickelhaupt, G. W. Klumpp, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6105; c) D. Güclü, M. Rale, W.-D. Fessner, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2960.
-

- 
- [110] G. S. Singh, K. Mollet, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1441.
- [111] G. Mouzin, H. Cousse, J. P. Rieu, A. Duflos, *Synthesis* **1983**, 117.
- [112] D. R. Boyd, E. R. Marle, *J. Chem. Soc.* **1908**, *93*, 838.
- [113] D. E. McClure, B. H. Arison, J. J. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3666.
- [114] Y. Le Huerou, J. Doyon, R. L. Gree, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6782.
- [115] C. G. de Almeida, S. G. Reis, A. M. de Almeida, C. G. Diniz, V. L. da Silva, M. Le Hyaric, *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 876.
- [116] G. A. Olah, A. P. Fung, G. Meidar, *Synthesis* **1981**, 280.
- [117] a) N. Iranpoor, T. Tarrian, Z. Movahedi, *Synthesis* **1996**, 1473; b) I. M. Baltork, S. T. H. Aliyan, V. Mirkhani, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2365; c) N. Iranpoor, H. Adibi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 675; d) P. Salehi, B. Seddighi, M. Irandoost, F. K. Behbahani, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2967.
- [118] a) N. Iranpoor, I. M. Baltork, F. S. Zardaloo, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9861; b) N. Iranpoor, F. S. Zardaloo, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1959.
- [119] H. Kotsuki, M. Kataoka, H. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4031.
- [120] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, *317*, 1189.
- [121] Z. Wang, Y.-T. Cui, Z.-B. Xu, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2270.
- [122] a) A. K. Pathak, V. Pathak, L. E. Seitz, K. N. Tiwari, M. S. Akhtar, R. C. Reynolds, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7755; b) M. Oikawa, H. Yoshizaki, S. Kusumoto, *Synlett* **1998**, 757.
- [123] O. Hernandez, S. K. Chaudhary, R. H. Cox, J. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1491.
- [124] T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 404, 728.
- [125] S. Adler, Bachelor-Thesis, *Synthese von Analoga zu Dihydroxyaceton*, TU Darmstadt.
- [126] S. Sundaram, P. S. Raghavan, *Chromium-VI Reagents: Synthetic Applications*, SpringerBriefs in Molecular Science, **2011**.
- [127] J. Herscovici, M. J. Egron, K. Antonakis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1967.
- [128] a) A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D. G. Lee, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11415; b) J. D. Albright, L. Goldman, *J. Org. Chem.* **1967**, *89*, 2416; c) M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019; d) J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001.

- 
- [129] a) M. MacCoss, D. J. Cameron, *Carbohydr. Res.* **1978**, *60*, 206; b) Dissertation A. Szekrényi, *Chemoenzymatic synthesis of carbohydrates and derivatives with genetically modified D-fructose-6-phosphate aldolase*, **2014**.
- [130] R. V. J. Chari, J. W. Kozarich, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2355.
- [131] M. K. Chaudhuri, S. K. Dehury, S. Hussain, A. Duarah, N. Gogoi, M. L. Kantam, *Adv. Synth. Catal* **2005**, *347*, 1349.
- [132] R. J. Dummel, E. Kun, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 347.
- [133] C. Lo, T.-Z. Shih, J. U. Jeong, A. Arasappan, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 2645.
- [134] P. D. Cock, O. L. Acevedo, P. W. Davis, D. J. Ecker, N. Hebert, CA 2180867 C, **2004**.
- [135] D. J. Aitken, C. Gauzy, E. Pereira, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2359.
- [136] D. O. Agyemang, K. A. Bardsley, L. Psota-Kelty, L. Trinnaman US2012/0244089A1
- [137] a) H. J. M. Gijsen, L. Qiao, W. Fitz, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 443; b) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Enzyme Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1994**; c) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**; d) M. D. Bednarski, E. S. Simon, N. Bischofberger, W.-D. Fessner, M.-J. Kim, W. Lees, T. Saito, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 627; e) M. D. Bednarski, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5807; f) I. A Rose, E. L. O'Connell, *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 124.
- [138] R. H. Hall, E. S. Stern, *J. Chem. Soc.* **1950**, 490.
- [139] J. R. Durrwachter, D. G. Drückhammer, K. Nozaki, H. M. Sweers, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7812.
- [140] J. R. Durrwachter, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4175.
- [141] a) P. Besse, S. Ciblat, J.-L. Canet, Y. Troin, H. Veschambre, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2213; b) B. Wipf, E. Kupfer, R. Bertazzi, H. G. W. Leuenberger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 485.
- [142] G. E. Keck, G. D. Lundquist, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4482.
- [143] S. Thorell, M. Schürmann, G. A. Sprenger, G. Schneider, *J. of Molecular Biology* **2002**, *319*, 161.
- [144] a) M. W. Pantoliano, E. C. Petrella, J. D. Kwasnoski, V. S. Lobanov, J. Myslik, E. Graf, T. Carver, E. Asel, B. A. Springer, P. Lane, F. R. Salemme, *J. Biomol. Screen.* **2001**, *6*, 429; b) U. B.

---

Ericsson, B. M. Hallberg, G. T. Detitta, N. Dekker, P. Nordlund, *Anal. Biochem.* **2006**, 357, 289; c) G. Senisterra, I. Chau, M. Vedadi, *Assay Drug Dev. Technol.* **2012**, 10, 128.

[145] M. J. Waring, *J. Mol. Biol.* **1965**, Bd. 13, 269.

---

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname: Güçlü, Deniz  
Adresse: Wasserloser Str. 34  
63755 Alzenau  
Geburtsdatum, -ort: 05.11.1982, Wasserlos  
Familienstand: verheiratet

### Promotion

07/2015 **voraussichtlicher Abschluss der Promotion (Dr. rer. nat.)**  
06/2015 **Abgabe der Dissertation**  
09/2009 – 08/2014 **Praktischer Teil der Dissertation** unter der Leitung von  
Prof. Dr. W.-D. Fessner, Technische Universität Darmstadt im  
Fachgebiet Organische Chemie.  
Titel der Doktorarbeit: Charakterisierung Donor-toleranter Aldolasen für die Synthese  
neuartiger Desoxyzucker.

### Studium

06/2009 **Diplom (Dipl.-Chem.)**, Fachbereich Chemie, Goethe-  
Universität Frankfurt a. Main.  
Titel der Diplomarbeit: Darstellung und Untersuchung von  
Borafluorenen.  
10/2007 – 06/2009 **Chemiestudium**, Goethe-Universität Frankfurt a. Main  
10/2004 – 09/2007 **Chemiestudium**, Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
10/2002 – 09/2004 **Chemiestudium**, Universität Bremen

### Schulausbildung

1999 – 2002 **Abitur**, Berufliches Gymnasium / Kaufmännische Schulen II Hanau  
1997 – 1999 Edith-Stein-Realschule Alzenau  
1990 – 1997 Kaldaha Grundschule Kahl a. Main  
1989 – 1990 Grundschule Großwelzheim

.....  
Deniz Güçlü

Alzenau, den 02.06.2015

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

.....  
Deniz Güçlü

---

Deniz Güçlü  
Wasserloser Str. 34  
63755 Alzenau

02.06.2015

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

.....  
Deniz Güçlü